

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2001 年 10 月 11 日 (11.10.2001)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 01/74774 A1(51) 国際特許分類⁷: C07D 209/12, 209/42, 401/12, 401/14, 409/12, 417/12, 417/14, 471/04, 487/04, 495/04, 498/04, 513/04, 513/14, 519/00, A61K 31/404, 31/428, 31/429, 31/4365, 31/437, 31/4439, 31/454, 31/4545, 31/4725, 31/5025, 31/5377, A61P 7/02, 9/10

LTD.) [JP/JP]; 〒103-8234 東京都中央区日本橋3丁目14番10号 Tokyo (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP01/02945

(22) 国際出願日: 2001 年 4 月 5 日 (05.04.2001)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2000-108047 2000 年 4 月 5 日 (05.04.2000) JP

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 吉野利治 (YOSHINO, Toshiharu) [JP/JP]. 永田 勉 (NAGATA, Tsutomu) [JP/JP]. 萩野谷憲康 (HAGINOYA, Noriyasu) [JP/JP]. 吉川謙次 (YOSHIKAWA, Kenji) [JP/JP]. 菅野英幸 (KANNO, Hideyuki) [JP/JP]. 永持雅敏 (NAGAMOCHI, Masatoshi) [JP/JP]; 〒134-8630 東京都江戸川区北葛西1丁目16-13 第一製薬株式会社 東京研究開発センター内 Tokyo (JP).

(74) 代理人: 有賀三幸, 外 (ARUGA, Mitsuyuki et al.); 〒103-0013 東京都中央区日本橋人形町1丁目3番6号 共同ビル Tokyo (JP).

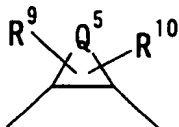
(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 第一製薬株式会社 (DAIICHI PHARMACEUTICAL CO.,

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK,

[続葉有]

(54) Title: ETHYLENEDIAMINE DERIVATIVES

(54) 発明の名称: エチレンジアミン誘導体

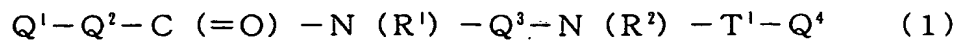
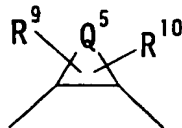


(2)

(57) Abstract: Compounds of the general formula (1): Q¹-Q²-C(=O)-N(R¹)-Q³-N(R²)-T¹-Q⁴; and drugs which contain the compounds and are efficacious for thrombosis and embolism. In said formula, wherein R¹ and R² are each H or the like; Q¹ is an aromatic ring, a heterocycle, or the like; Q² is a single bond, an aromatic ring, a heterocycle, or the like; Q³ is a group of the general formula (2), or the like; Q⁴ is an aromatic ring, a heterocycle, or the like; and T¹ is -CO- or -SO₂-.

(57) 要約:

本発明は式 (1)

(式中、R¹およびR²はHなど; Q¹は芳香環、複素環など; Q²は単結合、芳香環、複素環など; Q³は 環、複素環など; T¹は -CO-または-SO₂-を示す)

で表される化合物およびこれを含有する血栓症、塞栓症に有効な医薬に関する。

WO 01/74774 A1



DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告書

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

明 細 書

エチレンジアミン誘導体

技術分野

本発明は、活性化血液凝固第X因子（以下、F X aと略す）を阻害して強力な抗血液凝固作用を示す経口投与も可能な新規な化合物またはそれを有効成分として含有する血液凝固抑制剤または血栓もしくは塞栓の予防および／または治療剤に関する。

背景技術

不安定狭心症、脳梗塞、脳塞栓、心筋梗塞、肺梗塞、肺塞栓、バージャー病、深部静脈血栓症、汎発性血管内凝固症候群、人工弁置換後の血栓形成、血行再建後の再閉塞および体外循環時の血栓形成は血液凝固能の亢進が重要な要因の一つであることから、用量反応性に優れ、持続性があり、出血の危険が低く、副作用の少ない、経口投与でも直ちに十分な効果が得られる優れた抗凝固薬が求められている（Thrombosis Research、68巻、507-512頁、1992年）。

様々な作用機作に基づく抗凝固薬の研究の中から、F X a阻害薬は優れた抗凝固薬となる可能性が示唆されている。血液凝固系は多段階の酵素反応による増幅過程を経て大量のトロンビンが産生され、不溶性のフィブリンを生成する一連の反応である。内因系においては接触因子の活性化に引き続き多段階の反応の後、活性化第V I I I因子、カルシウムイオンの存在下にリン脂質膜上で活性化第I X因子が第X因子を活性化する。また、外因系においては組織因子の存在下に活性化第V I I因子が第X因子を活性化する。即ち、凝固系の中での第X因子のF X aへの活性化がトロンビン生成において必須の反応である。両系において

活性化された第X因子（FXa）はプロトロンビンを限定分解しトロンビンを生成する。生成したトロンビンは上流の凝固因子を活性化するため、トロンビンの生成はさらに増幅される。上記のようにFXaよりも上位の凝固系は内因系、外因系に分かれるため、FXaよりも上位の凝固系酵素を阻害したのではFXaの産生を十分に抑制し得ず、結果としてトロンビンを産生してしまうことになる。また、凝固系は自己増幅反応であることから、生成したトロンビンを阻害するよりも上位に位置するFXaの阻害により効率良く凝固系の抑制が達成され得る（Thrombosis Research、15巻、617-629頁、1979年）。

FXa阻害薬の優れるもう一つの点は、血栓モデルで有効な用量と実験的出血モデルでの出血時間を延長させる用量との乖離の大きいこととであり、この実験結果よりFXa阻害薬は出血の危険の少ない抗凝固薬であると考えられる。

FXa阻害薬として様々な化合物が報告されているが、一般にアンチトロンビンIIIやアンチトロンビンIII依存性のペントサッカライドなどは、生体内で血栓形成に实际的役割を果たしているプロトロンビナーゼ複合体を阻害出来ないことが知られ（Thrombosis Research、68巻、507-512頁、1992年；Journal of Clinical Investigation、71巻、1383-1389頁、1983年；Mebio、14巻、8月号、92-97頁）、さらに経口投与では有効性を示さない。吸血動物であるダニやヒルより単離されたチックアンチコアギュラントペプチド（TAP）（Science、248巻、593-596頁、1990年）およびアンチスタシン（AST）（Journal of Biological Chemistry、263巻、10162-10167頁、1988年）もFXaを阻害し静脈血栓モデルから動脈血栓モデルまで抗血栓効果を示すが、これらは高分子のペプチドであり経口投与では無効である。この様にアンチトロンビンIII非依存性に凝固因子を直接阻害する低

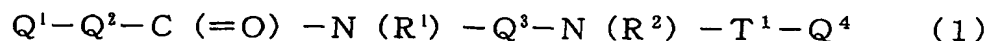
分子のF X a阻害薬の開発が行われてきた。

従って、本発明の目的は、強力なF X a阻害作用を有し、経口投与で速やかに十分かつ持続的な抗血栓効果を示す新規な化合物を提供することにある。

発明の開示

本発明者らは、新規な抗F X a阻害薬の合成ならびに薬理作用の検討をした結果、強いF X a阻害作用ならびに強い抗凝固作用を示すエチレンジアミン誘導体、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN-オキシドを見出した。さらに、これらの化合物は、経口投与においても即効的かつ持続的に強くF X aを阻害し、強力な抗凝固作用および抗血栓作用を示すことから、血栓・塞栓に基づく種々の疾病の予防薬並びに治療薬として有用であることを見出し本発明を完成した。

すなわち、本発明は、一般式(1)



[式中、 R^1 および R^2 は各々独立して、水素原子、水酸基、アルキル基またはアルコキシ基を示し；

Q^1 は、

置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の5～6員の環状炭化水素基、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の5～6員の複素環式基、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合炭化水素基、または置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合複素環式基を示し；

Q^2 は、

単結合、

直鎖状もしくは分枝状の炭素数1～6のアルキレン基、

直鎖状もしくは分枝状の炭素数2～6のアルケニレン基、

直鎖状もしくは分枝状の炭素数 2～6 のアルキニレン基、

基-N (R³) -

(基中、R³は水素原子またはアルキル基を意味する。)、

基-N (R⁴) - (CH₂)_m-

(基中、R⁴ は水素原子またはアルキル基を意味し、mは 1～6 の整数を意味する。)、

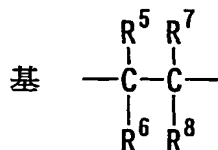
置換基を有することもある 2 価の飽和もしくは不飽和の 5～6 員の環状炭化水素基、

置換基を有することもある 2 価の飽和もしくは不飽和の 5～6 員の複素環式基、

置換基を有することもある 2 価の飽和もしくは不飽和の 2 環性または 3 環性の縮合炭化水素基、または

置換基を有することもある 2 価の飽和もしくは不飽和の 2 環性または 3 環性の縮合複素環式基を示し；

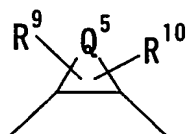
Q³は、



(基中、R⁵、R⁶、R⁷およびR⁸は、各々独立に水素原子、水酸基、ハロゲン原子、ハロゲンアルキル基、シアノ基、シアノアルキル基、アシル基、アシルアルキル基、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、ヒドロキシアルキル基、カルボキシ基、カルボキシアルキル基、アルコキシカルボニル基、アルコキシカルボニルアルキル基、カルバモイル基、N-アルキルカルバモイル基、N, N-ジアルキルカルバモイル基、カルバモイルアルキル基、N-アルキルカルバモイルアルキル基、N, N-ジアルキルカルバモイルアルキル基、アリール基、アラルキル基、ヘテロアリール基またはヘテロアリールアルキル基を示す。)

または

下記の基



(基中、 Q^5 は、炭素数1～8のアルキレン基または炭素数2～8のアルケニレン基を示し；

R^9 および R^{10} は、 Q^5 を含む環上の炭素原子上に置換し、各々独立して水素原子、水酸基、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ハロゲン原子、ハロゲンアルキル基、シアノ基、シアノアルキル基、アミノ基、アミノアルキル基、N-アルキルアミノアルキル基、N, N-ジアルキルアミノアルキル基、アシル基、アシルアルキル基、置換基を有してもよいアシルアミノ基、アルコキシイミノ基、ヒドロキシイミノ基、アシルアミノアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、ヒドロキシアルキル基、カルボキシ基、カルボキシアルキル基、アルコキシカルボニル基、アルコキシカルボニルアルキル基、アルコキシカルボニルアルキルアミノ基、カルボキシアルキルアミノ基、アルコキシカルボニルアミノ基、アルコキシカルボニルアミノアルキル基、カルバモイル基、アルキル基上に置換基を有していてもよいN-アルキルカルバモイル基、アルキル基上に置換基を有していてもよいN, N-ジアルキルカルバモイル基、N-アルケニルカルバモイル基、N-アルケニルカルバモイルアルキル基、N-アルケニル-N-アルキルカルバモイル基、N-アルケニル-N-アルキルカルバモイルアルキル基、N-アルコキシカルバモイル基、N-アルキル-N-アルコキシカルバモイル基、N-アルコキシカルバモイルアルキル基、N-アルキル-N-アルコキシカルバモイルアルキル基、1～3個のアルキル基で置換されていてもよいカルバゾイル基、アルキルスルホニル基、アルキルスルホニルアルキル基、置換基を有していてもよい3～6員の含窒素複素環カルボニル基、置換基を有していて

もよい3～6員の含窒素複素環カルボニルアルキル基、カルバモイルアルキル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN-アルキルカルバモイルアルキル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN, N-ジアルキルカルバモイルアルキル基、カルバモイルオキシアルキル基、N-アルキルカルバモイルオキシアルキル基、N, N-ジアルキルカルバモイルオキシアルキル基、置換基を有してもよい3～6員の含窒素複素環カルボニルオキシアルキル基、アリール基、アラールキル基、ヘテロアリール基、ヘテロアリールアルキル基、アルキルスルホニルアミノ基、アリールスルホニルアミノ基、アルキルスルホニルアミノアルキル基、アリールスルホニルアミノアルキル基、アルキルスルホニルアミノカルボニル基、アリールスルホニルアミノカルボニル基、アルキルスルホニルアミノカルボニルアルキル基、アリールスルホニルアミノカルボニルアルキル基、オキソ基、カルバモイルオキシ基、アラールキルオキシ基、カルボキシアルキルオキシ基、アシルオキシ基またはアシルオキシアルキル基を示すか、あるいは、R⁹およびR¹⁰は一緒になって炭素数1～5のアルキレン基、炭素数2～5のアルケニレン基、炭素数1～5のアルキレンジオキシ基またはカルボニルジオキシ基を示す。)を示し;

Q⁴は、置換基を有することもあるアリール基、置換基を有することもあるアリールアルケニル基、置換基を有することもあるヘテロアリール基、置換基を有することもあるヘテロアリールアルケニル基、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合炭化水素基、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合複素環式基を示し;

T¹は、カルボニル基またはスルホニル基を示す。]で表される化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN-オキシドを提供するものである。

また、本発明は上記化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN-オキシドを有効成分とする医薬を提供するものである。

また、本発明は上記化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN-オ

キシドおよび薬学的に許容される担体を含有する医薬組成物を提供するものである。

さらに本発明は上記化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN-オキシドの医薬製造のための使用を提供するものである。

さらに本発明は、上記化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN-オキシドを投与することを特徴とする血栓または塞栓の処置方法を提供するものである。

さらにまた、本発明は、上記化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN-オキシドを投与することを特徴とする脳梗塞、脳塞栓、心筋梗塞、狭心症、肺梗塞、肺塞栓、バージャー病、深部静脈血栓症、汎発性血管内凝固症候群、人工弁／関節置換後の血栓形成、血行再建後の血栓形成および再閉塞、全身性炎症性反応症候群（SIRS）、多臓器不全（MODS）、体外循環時の血栓形成または採血時の血液凝固の処置方法を提供するものである。さらに、本発明中の化合物（1）を製造する中間体を提供するものである。

発明を実施するための最良の形態

以下に、一般式（1）で表される本発明のエチレンジアミン誘導体における置換基について説明する。

<基Q⁴について>

基Q⁴は、置換基を有することもあるアリール基、置換基を有することもあるアリールアルケニル基、置換基を有することもあるヘテロアリール基、置換基を有することもあるヘテロアリールアルケニル基、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合炭化水素基、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合複素環式基を意味する。

基Q⁴において、アリール基としては、炭素数6～14のアリール基、例えばフェニル基、ナフチル基、アントリル基、フェナントリル基等を挙げることがで

きる。

アリールアルケニル基とは、炭素数6～14のアリール基と炭素数2～6のアルケニレン基とで構成する基を意味し、例えばスチリル基等を挙げることができる。

ヘテロアリール基は、酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれる少なくとも1個のヘテロ原子を有する芳香族性の1価の基を意味し、総員数5または6のヘテロアリール基、例えばピリジル基、フリル基、チエニル基、ピリミジニル基、テトラゾリル基等を挙げることができる。

ヘテロアリールアルケニル基は、上記のヘテロアリール基と炭素数2～6のアルケニレン基とで構成する基を意味し、例えばチエニルエテニル基、ピリジリエテニル基等を挙げることができる。

飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合炭化水素基は、飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合炭化水素が1価の基となったものを示し、その飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合炭化水素とは、同種もしくは異種の飽和または不飽和の5～6員の環状炭化水素が2～3個縮合して形成された2環性または3環性の縮合炭化水素を示す。その場合の飽和もしくは不飽和の5～6員の環状炭化水素とは、例えばシクロペンタン、シクロペンテン、シクロヘキサン、シクロヘキセン、シクロヘキサジエン、ベンゼン等を挙げることができる。飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合炭化水素基の具体的な例としては、インデニル基、インダニル基、テトラヒドロナフチル基等を挙げることができる。なお、飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合炭化水素基が一般式(1)中のT'と結合する位置は特に限定されない。

飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合複素環式基とは、飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合複素環が1価の基となったものを示し、その飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合複素環は以下の①～③を示す。

①同種もしくは異種の飽和または不飽和の5～6員の複素環が2～3個縮合して形成された2環性または3環性の縮合複素環、

②1個の飽和または不飽和の5～6員の複素環と1～2個の飽和または不飽和の5～6員の環状炭化水素が縮合して形成された2環性または3環性の縮合複素環、および

③2個の飽和または不飽和の5～6員の複素環と1個の飽和または不飽和の5～6員の環状炭化水素が縮合して形成された3環性の縮合複素環を示す。

上記の飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合複素環式基が一般式(1)中のT'と結合する位置は特に限定されない。

上記の飽和もしくは不飽和の5～6員の複素環とは、酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれる少なくとも1個のヘテロ原子を有する複素環を示し、フラン、ピロール、チオフェン、ピラゾール、イミダゾール、オキサゾール、オキサゾリジン、チアゾール、チアジアゾール、フラザン、ピラン、ピリジン、ピリミジン、ピリダジン、ピロリジン、ピペラジン、ピペリジン、オキサジン、オキサジアジン、モルホリン、チアジン、チアジアジン、チオモルホリン、テトラゾール、トリアゾール、トリアジン等を具体例として挙げることができる。また、飽和または不飽和の5～6員の環状炭化水素とは、飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合炭化水素基の説明において例示した飽和もしくは不飽和の5～6員の環状炭化水素と同じものを示す。飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合複素環式基の具体例としては、ベンゾフリル基、ベンゾチエニル基、インドリル基、インドリニル基、イソインドリル基、インダゾリル基、キノリル基、テトラヒドロキノリル基、イソキノリル基、テトラヒドロイソキノリル基、キナゾリル基、ジヒドロキナゾリル基、テトラヒドロキナゾリル基、キノキサリル基、テトラヒドロキノキサリル基、シンノリル基、テトラヒドロシンノリル基、インドリジニル基、テトラヒドロインドリジニル基、ベンゾチアゾリル基、テトラヒドロベンゾチアゾリル基、ナフチリジニル基、テトラヒドロナフチリジ

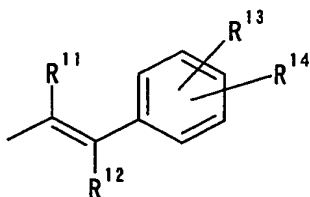
ニル基、チエノピリジル基、テトラヒドロチエノピリジル基、チアゾロピリジル基、テトラヒドロチアゾロピリジル基、チアゾロピリダジニル基、テトラヒドロチアゾロピリダジニル基、ピロロピリジル基、テトラヒドロピロロピリジル基、ピロロピリミジニル基、ジヒドロピロロピリミジニル基、ジヒドロピリドキナゾリル基、ピリドピリミジニル基、テトラヒドロピリドピリミジニル基、ピラノチアゾリル基、ジヒドロピラノチアゾリル基、フロピリジル基、テトラヒドロフロピリジル基、オキサゾロピリジル基、テトラヒドロオキサゾロピリジル基、オキサゾロピリダジニル基、テトラヒドロオキサゾロピリダジニル基、ピロロチアゾリル基、ジヒドロピロロチアゾリル基、ピロロオキサゾリル基、ジヒドロピロロオキサゾリル基等を挙げることができる。上記の縮合複素環式基の縮合形式には特に制限はなく、例えばナフチリジニル基では、1, 5-、1, 6-、1, 7-、1, 8-、2, 6-または2, 7-ナフチリジニル基のいずれでもよく、チエノピリジル基では、チエノ[2, 3-b]ピリジル基、チエノ[2, 3-c]ピリジル基、チエノ[3, 2-b]ピリジル基、チエノ[3, 2-c]ピリジル基、チエノ[3, 4-b]ピリジル基、チエノ[3, 4-c]ピリジル基のいずれでもよく、チアゾロピリジル基では、チアゾロ[4, 5-b]ピリジル基、チアゾロ[4, 5-c]ピリジル基、チアゾロ[5, 4-b]ピリジル基、チアゾロ[5, 4-c]ピリジル基、チアゾロ[3, 4-a]ピリジル基、チアゾロ[3, 2-a]ピリジル基のいずれでもよく、チアゾロピリダジニル基では、チアゾロ[4, 5-c]ピリダジニル基、チアゾロ[4, 5-d]ピリダジニル基、チアゾロ[5, 4-c]ピリダジニル基、チアゾロ[3, 2-b]ピリダジニル基のいずれでもよく、ピロロピリジル基では、ピロロ[2, 3-b]ピリジル基、ピロロ[2, 3-c]ピリジル基、ピロロ[3, 2-b]ピリジル基、ピロロ[3, 2-c]ピリジル基、ピロロ[3, 4-b]ピリジル基、ピロロ[3, 4-c]ピリジル基のいずれでもよく、ピリドピリミジニル基では、ピリド[2, 3-d]ピリミジニル基、ピリド[3, 2-d]ピリミジニル基、ピリ

ド [3, 4-d] ピリミジニル基、ピリド [4, 3-d] ピリミジニル基、ピリド [1, 2-c] ピリミジニル基、ピリド [1, 2-a] ピリミジニル基のいずれでもよく、ピラノチアゾリル基では、ピラノ [2, 3-d] チアゾリル基、ピラノ [4, 3-d] チアゾリル基、ピラノ [3, 4-d] チアゾリル基、ピラノ [3, 2-d] チアゾリル基のいずれでもよく、フロピリジル基では、フロ [2, 3-b] ピリジル基、フロ [2, 3-c] ピリジル基、フロ [3, 2-b] ピリジル基、フロ [3, 2-c] ピリジル基、フロ [3, 4-b] ピリジル基、フロ [3, 4-c] ピリジル基のいずれでもよく、オキサゾロピリジル基では、オキサゾロ [4, 5-b] ピリジル基、オキサゾロ [4, 5-c] ピリジル基、オキサゾロ [5, 4-b] ピリジル基、オキサゾロ [5, 4-c] ピリジル基、オキサゾロ [3, 4-a] ピリジル基、オキサゾロ [3, 2-a] ピリジル基のいずれでもよく、オキサゾロピリダジニル基では、オキサゾロ [4, 5-c] ピリダジニル基、オキサゾロ [4, 5-d] ピリダジニル基、オキサゾロ [5, 4-c] ピリダジニル基、オキサゾロ [3, 4-b] ピリダジニル基のいずれでもよく、ピロロチアゾリル基では、ピロロ [2, 1-b] チアゾリル基、ピロロ [1, 2-c] チアゾリル基、ピロロ [2, 3-d] チアゾリル基、ピロロ [3, 2-d] チアゾリル基、ピロロ [3, 4-d] チアゾリル基のいずれでもよく、ピロロオキサゾリル基では、ピロロ [2, 1-b] オキサゾリル基、ピロロ [1, 2-c] オキサゾリル基、ピロロ [2, 3-d] オキサゾリル基、ピロロ [3, 2-d] オキサゾリル基、ピロロ [3, 4-d] オキサゾリル基のいずれでもよく、またこれらの縮合形式以外のものでもよい。

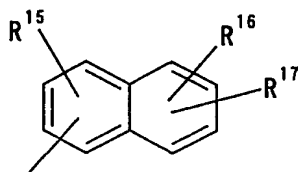
上記のアリール基、ヘテロアリール基、アリールアルケニル基、ヘテロアリールアルケニル基、飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合炭化水素基、飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合複素環式基は、それぞれ1～3個の置換基を有することもあり、置換基としては、水酸基、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子のハロゲン原子、ハロゲン原子が1個～3個置換した

炭素数 1～6 個のハロゲノアルキル基、アミノ基、シアノ基、アミノアルキル基、ニトロ基、ヒドロキシアルキル基（例えば、ヒドロキシメチル基、2-ヒドロキシエチル基など）、アルコキシアルキル基（例えば、メトキシメチル基、2-メトキシエチル基など）、カルボキシル基、カルボキシアルキル基（例えば、カルボキシメチル基、2-カルボキシエチル基など）、アルコキシカルボニルアルキル基（例えば、メトキシカルボニルメチル基、エトキシカルボニルメチル基など）、アシル基（例えば、アセチル基、プロピオニル基など）、アミジノ基、ヒドロシミアミジノ基、直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数 1～6 のアルキル基（例えば、メチル基、エチル基など）、直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数 1～6 のアルコキシ基（例えば、メトキシ基、エトキシ基など）、直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数 2～7 のアルコキシカルボニル基が置換したアミジノ基（例えば、メトキシカルボニルアミジノ基、エトキシカルボニルアミジノ基など）、直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数 2～6 のアルケニル基（例えば、ビニル基、アリル基など）、直鎖状もしくは分枝状の炭素数 2～6 のアルキニル基（例えば、エチニル基、プロピニル基など）、直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数 2～6 のアルコキシカルボニル基（例えば、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基など）、カルバモイル基、直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数 1～6 のアルキル基で置換されたモノまたはジアルキルアミノ基（例えば、エチルアミノ基、ジメチルアミノ基、メチルエチルアミノ基）および 5～6 員の含窒素複素環式基（例えば、ピロリジノ基、ピペリジノ基、ピペラジノ基、モルホリノ基など）等を挙げることができる。

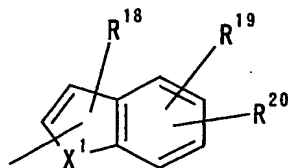
基 Q⁴は、上記の基の中でも下記の 5 種の基が好ましい。すなわち、



(基中、 R^{11} および R^{12} は、各々独立に水素原子、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、カルボキシル基、カルボキシアルキル基、アシル基、アルコキシカルボニル基、アルコキシカルボニルアルキル基、またはシアノ基、水酸基、ハロゲン原子、アルキル基、もしくはアルコキシ基で置換されてもよいフェニル基を示し、 R^{13} および R^{14} は、各々独立に水素原子、水酸基、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ハロゲノアルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、カルボキシル基、カルボキシアルキル基、カルバモイル基、アルコキシカルボニル基、アミノ基またはアルコキシカルボニルアルキル基を示す。)、

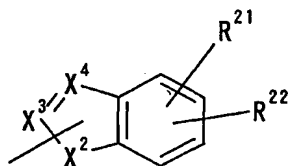


(基中、 R^{15} 、 R^{16} および R^{17} は、各々独立に水素原子、水酸基、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ハロゲノアルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、カルボキシル基、カルボキシアルキル基、アシル基、カルバモイル基、アルコキシカルボニル基、アミノ基またはアルコキシカルボニルアルキル基を示す。)、

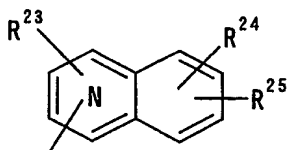


[基中、 X^1 は、 CH_2 、 CH 、 NH 、 NOH 、 N 、 O または S を示し、 R^{18} 、 R^{19} および R^{20} は、各々独立に水素原子、水酸基、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ハロゲノアルキル基、ヒドロキ

シアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、カルボキシ基、カルボキシアルキル基、アシル基、カルバモイル基、アルコキシカルボニル基、アミノ基またはアルコキシカルボニルアルキル基を示す。]、



(基中、 X^2 は、NH、N、OまたはSを示し、 X^3 はN、CまたはCHを示し、 X^4 はN、CまたはCHを示し、 R^{21} および R^{22} は、各々独立に水素原子、水酸基、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ハロゲノアルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、カルボキシ基、カルボキシアルキル基、アシル基、カルバモイル基、アルコキシカルボニル基、アミノ基またはアルコキシカルボニルアルキル基を示す。)、または



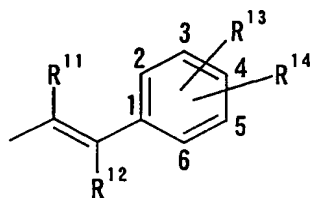
[基中、Nは R^{23} が置換する環の炭素原子のいずれか1つが窒素原子に置換されていることを示し、 R^{23} 、 R^{24} および R^{25} は、各々独立に水素原子、水酸基、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ハロゲノアルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、カルボキシ基、カルボキシアルキル基、アシル基、カルバモイル基、アル

コキシカルボニル基、アミノ基またはアルコキシカルボニルアルキル基を示す。】が好ましい。

以下に、これらの基について説明を加える。

上記の基中の $R^{11} \sim R^{25}$ の説明にあるハロゲン原子はフッ素原子、塩素原子、臭素原子およびヨウ素原子を示し、アルキル基は直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数1～6のものを示し、アルケニル基は直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数2～6のものを示し、アルキニル基は直鎖状もしくは分枝状の炭素数2～6のものを示し、ヒドロキシアルキル基は上記のアルキル基に水酸基1個が置換したものを示し、アルコキシ基は直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数1～6のものを示し、アルコキシアルキル基は上記のアルキル基に上記のアルコキシ基1個が置換したものを示し、カルボキシアルキル基は上記のアルキル基にカルボキシル基1個が置換したものを示し、アシル基は炭素数1～6のアルカノイル基、ベンゾイル基やナフトイル基等のアロイル基、または上記のアルカノイル基に前記のアリール基が置換したアリールアルカノイル基を示し、アルコキシカルボニル基は上記のアルコキシ基とカルボニル基からなるものを示し、アルコキシカルボニルアルキル基は、上記のアルキル基に上記のアルコキシカルボニル基1個が置換したものを示し、ハロゲノアルキル基は上記のアルキル基に1～3個のハロゲン原子が置換したものを示す。なお、上記の説明において、置換位置は特に限定されない。

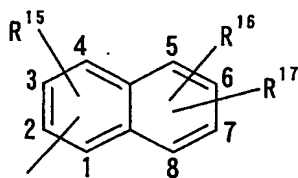
下記の基



(基中、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} および R^{14} は、前記と同じものを示し、1～6の数字は位置を示す。)において、 R^{11} および R^{12} としては、水素原子またはアルキル基

が好ましく、アルキル基の場合にはメチル基が好ましい。R¹³およびR¹⁴は、各々独立に水素原子、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基またはハロゲノアルキル基が好ましい。さらに、R¹³およびR¹⁴としては、一方が水素原子であり他方がシアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基またはハロゲノアルキル基である場合が好ましく、中でも他方がハロゲン原子またはアルキニル基である場合が特に好ましい。その場合のハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子および臭素原子が好ましく、アルキニル基としては、エチニル基が特に好ましい。上記の式で表される具体的な基としては、クロロスチリル基、フルオロスチリル基、ブロモスチリル基、エチニルスチリル基等を好ましい例として挙げることができ、それらの基におけるハロゲン原子またはアルキニル基が置換する位置としては、上記の式中の4位が特に好ましい。具体的には、4-クロロスチリル基、4-フルオロスチリル基、4-ブロモスチリル基、4-エチニルスチリル基等を好ましい例として挙げることができる。

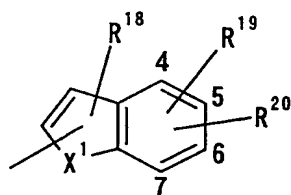
下記の基



(基中、R¹⁵、R¹⁶、およびR¹⁷は、前記と同じものを示し、1～8の数字は位置を示す。)において、R¹⁵、R¹⁶およびR¹⁷は、各々独立に水素原子、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基またはハロゲノアルキル基が好ましい。R¹⁵としては、水素原子、アルキル基、ハロゲン原子および水酸基が好ましく、特に水素原子が好ましい。R¹⁶およびR¹⁷としては、一方が水素原子であり他方がシアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基またはハロゲノアルキル基である場合が好ましく、中でも他方がハロゲ

ン原子またはアルキニル基である場合が特に好ましい。その場合のハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子および臭素原子が好ましく、アルキニル基としては、エチニル基が好ましい。上記のナフチル基は、1-ナフチル基よりも2-ナフチル基の方が好ましく、2-ナフチル基の場合にはハロゲン原子またはアルキニル基が置換する位置としては、上記の式中の6位または7位が好ましく、6位が最も好ましい。さらに、これらのナフチル基にクロロ基、フルオロ基、プロモ基、アルキニル基等が置換したものがより好ましく、さらにはクロロ基、フルオロ基、プロモ基、アルキニル基等が置換したものが特に好ましい。具体的には、6-クロロ-2-ナフチル基、6-フルオロ-2-ナフチル基、6-プロモ-2-ナフチル基、6-エチニル-2-ナフチル基、7-クロロ-2-ナフチル基、7-フルオロ-2-ナフチル基、7-プロモ-2-ナフチル基、7-エチニル-2-ナフチル基等を好ましい例として挙げる事ができる。

下記の基



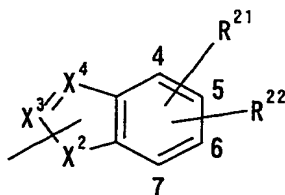
(基中、 X^1 、 R^{18} 、 R^{19} および R^{20} は、前記と同じものを示し、4～7の数字は位置を示す。)において、 X^1 はNH、NOH、N、OおよびSが好ましく、NH、OおよびSがより好ましい。 R^{18} は好ましくは水素原子であり、 R^{19} および R^{20} は、各々独立に水素原子、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基またはハロゲノアルキル基が好ましい。 R^{19} および R^{20} としては、一方が水素原子もしくはハロゲン原子、好ましくはフッ素原子であり、他方がシアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基またはハロゲノアルキル基である場合が好ましく、中でも他方がハロゲン原子、アルキル基またはアルキニル基である場合が特に好ましい。その場合のハロ

ゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子および臭素原子が好ましく、アルキル基としてはメチル基が好ましく、アルキニル基としては、エチニル基が好ましい。ハロゲン原子、アルキル基またはアルキニル基が置換する位置としては、上記の式中の5位または6位が好ましい。上記の式で表される具体的な基としては、5-クロロインドリル基、5-フルオロインドリル基、5-プロモインドリル基、5-エチニルインドリル基、5-メチルインドリル基、5-クロロ-4-フルオロインドリル基、6-クロロインドリル基、6-フルオロインドリル基、6-プロモインドリル基、6-エチニルインドリル基、6-メチルインドリル基、5-クロロベンゾチエニル基、5-フルオロベンゾチエニル基、5-プロモベンゾチエニル基、5-エチニルベンゾチエニル基、5-メチルベンゾチエニル基、5-クロロ-4-フルオロベンゾチエニル基、6-クロロベンゾチエニル基、6-フルオロベンゾチエニル基、6-プロモベンゾチエニル基、6-エチニルベンゾチエニル基、6-メチルベンゾチエニル基、5-クロロベンゾフリル基、5-フルオロベンゾフリル基、5-プロモベンゾフリル基、5-エチニルベンゾフリル基、5-メチルベンゾフリル基、5-クロロ-4-フルオロベンゾフリル基、6-クロロベンゾフリル基、6-フルオロベンゾフリル基、6-プロモベンゾフリル基、6-エチニルベンゾフリル基、6-メチルベンゾフリル基等を好ましい例として挙げることができ、これらの置換基がT¹と結合する位置は、特に限定されるものではないが、5-クロロインドール-2-イル基、5-フルオロインドール-2-イル基、5-プロモインドール-2-イル基、5-エチニルインドール-2-イル基、5-メチルインドール-2-イル基、5-クロロ-4-フルオロインドール-2-イル基、6-クロロインドール-2-イル基、6-フルオロインドール-2-イル基、6-プロモインドール-2-イル基、6-エチニルインドール-2-イル基、6-メチルインドール-2-イル基、5-クロロインドール-3-イル基、5-フルオロインドール-3-イル基、5-プロモインドール-3-イル基、5-エチニルインドール-3-イル基、5-メチル

インドール-3-イル基、5-クロロ-4-フルオロインドール-3-イル基、
6-クロロインドール-3-イル基、6-フルオロインドール-3-イル基、6-
プロモインドール-3-イル基、6-エチニルインドール-3-イル基、6-
メチルインドール-3-イル基、5-クロロベンゾチオフェン-2-イル基、5-
フルオロベンゾチオフェン-2-イル基、5-プロモベンゾチオフェン-2-
イル基、5-エチニルベンゾチオフェン-2-イル基、5-メチルベンゾチオフ
ェン-2-イル基、5-クロロ-4-フルオロベンゾチオフェン-2-イル基、
6-クロロベンゾチオフェン-2-イル基、6-フルオロベンゾチオフェン-2-
イル基、6-プロモベンゾチオフェン-2-イル基、6-エチニルベンゾチオ
フェン-2-イル基、6-メチルベンゾチオフェン-2-イル基、5-クロロベ
ンゾチオフェン-3-イル基、5-フルオロベンゾチオフェン-3-イル基、5-
プロモベンゾチオフェン-3-イル基、5-エチニルベンゾチオフェン-3-
イル基、5-メチルベンゾチオフェン-3-イル基、5-クロロ-4-フルオロ
ベンゾチオフェン-3-イル基、6-クロロベンゾチオフェン-3-イル基、6-
フルオロベンゾチオフェン-3-イル基、6-プロモベンゾチオフェン-3-
イル基、6-エチニルベンゾチオフェン-3-イル基、6-メチルベンゾチオフ
ェン-3-イル基、5-クロロベンゾフラン-2-イル基、5-フルオロベンゾ
フラン-2-イル基、5-プロモベンゾフラン-2-イル基、5-エチニルベン
ゾフラン-2-イル基、5-メチルベンゾフラン-2-イル基、5-クロロ-4-
フルオロベンゾフラン-2-イル基、6-クロロベンゾフラン-2-イル基、
6-フルオロベンゾフラン-2-イル基、6-プロモベンゾフラン-2-イル
基、6-エチニルベンゾフラン-2-イル基、6-メチルベンゾフラン-2-イ
ル基、5-クロロベンゾフラン-3-イル基、5-フルオロベンゾフラン-3-
イル基、5-プロモベンゾフラン-3-イル基、5-エチニルベンゾフラン-3-
イル基、5-メチルベンゾフラン-3-イル基、5-クロロ-4-フルオロベ
ンゾフラン-3-イル基、6-クロロベンゾフラン-3-イル基、6-フルオロ

ベンゾフラン-3-イル基、6-ブロモベンゾフラン-3-イル基、6-エチニルベンゾフラン-3-イル基、6-メチルベンゾフラン-3-イル基等がより好ましく、5-クロロインドール-2-イル基、5-フルオロインドール-2-イル基、5-プロモインドール-2-イル基、5-エチニルインドール-2-イル基、5-メチルインドール-2-イル基、5-クロロ-4-フルオロインドール-2-イル基、6-クロロインドール-2-イル基、6-フルオロインドール-2-イル基、6-プロモインドール-2-イル基、6-エチニルインドール-2-イル基、6-メチルインドール-2-イル基、5-クロロベンゾチオフェン-2-イル基、5-フルオロベンゾチオフェン-2-イル基、5-プロモベンゾチオフェン-2-イル基、5-エチニルベンゾチオフェン-2-イル基、5-メチルベンゾチオフェン-2-イル基、5-クロロ-4-フルオロベンゾチオフェン-2-イル基、6-クロロベンゾチオフェン-2-イル基、6-フルオロベンゾチオフェン-2-イル基、6-プロモベンゾチオフェン-2-イル基、6-エチニルベンゾチオフェン-2-イル基、6-メチルベンゾチオフェン-2-イル基、5-クロロベンゾフラン-2-イル基、5-フルオロベンゾフラン-2-イル基、5-プロモベンゾフラン-2-イル基、5-エチニルベンゾフラン-2-イル基、5-メチルベンゾフラン-2-イル基、5-クロロ-4-フルオロベンゾフラン-2-イル基、6-クロロベンゾフラン-2-イル基、6-フルオロベンゾフラン-2-イル基、6-プロモベンゾフラン-2-イル基、6-エチニルベンゾフラン-2-イル基、6-メチルベンゾフラン-2-イル基が特に好ましい。

また、下記の基

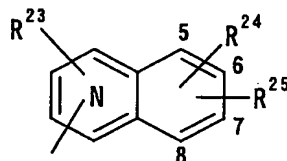


(基中、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 R^{21} および R^{22} は、前記と同じものを示し、4～7の数字は位置を示す。)において、 X^3 および X^4 は、いずれか一方がCHまたはCであることが好ましく、特に一方がCであることが好ましい。 R^{21} および R^{22} は、各々独立に水素原子、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基またはハロゲノアルキル基が好ましい。 R^{21} および R^{22} としては、一方が水素原子であり他方がシアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基またはハロゲノアルキル基である場合が好ましく、中でも他方がハロゲン原子またはアルキニル基である場合が特に好ましい。その場合のハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子および臭素原子が好ましく、アルキニル基としては、エチニル基が好ましい。ハロゲン原子またはアルキニル基が置換する位置としては、上記の式中の5位または6位が好ましい。上記の式で表される具体的な基としては、5-クロロインダゾリル基、5-フルオロインダゾリル基、5-ブロモインダゾリル基、5-エチニルインダゾリル基、6-クロロインダゾリル基、6-フルオロインダゾリル基、6-ブロモインダゾリル基、6-エチニルインダゾリル基、5-クロロベンゾイミダゾリル基、5-フルオロベンゾイミダゾリル基、5-ブロモベンゾイミダゾリル基、5-エチニルベンゾイミダゾリル基、6-クロロベンゾイミダゾリル基、6-フルオロベンゾイミダゾリル基、6-ブロモベンゾイミダゾリル基、6-エチニルベンゾイミダゾリル基、5-クロロベンゾチアゾリル基、5-フルオロベンゾチアゾリル基、5-ブロモベンゾチアゾリル基、5-エチニルベンゾチアゾリル基、6-クロロベンゾチアゾリル基、6-フルオロベンゾチアゾリル基、6-ブロモベンゾチアゾリル基、6-エチニルベンゾチアゾリル基、5-クロロベンゾオキサゾリル基、5-フルオロベンゾオキサゾリル基、5-ブロモベンゾオキサゾリル基、5-エチニルベンゾオキサゾリル基、6-クロロベンゾオキサゾリル基、6-フルオロベンゾオキサゾリル基、6-ブロモベンゾオキサゾリル基、6-エチニルベンゾオキサゾリル基、5-クロロベンゾイソチアゾリル基、5-フルオロベンゾイソチアゾリル

基、5-プロモベンゾイソチアゾリル基、5-エチニルベンゾイソチアゾリル基、6-クロロベンゾイソチアゾリル基、6-フルオロベンゾイソチアゾリル基、6-プロモベンゾイソチアゾリル基、6-エチニルベンゾイソチアゾリル基、5-クロロベンゾイソキサゾリル基、5-フルオロベンゾイソキサゾリル基、5-プロモベンゾイソキサゾリル基、5-エチニルベンゾイソキサゾリル基、6-クロロベンゾイソキサゾリル基、6-フルオロベンゾイソキサゾリル基、6-プロモベンゾイソキサゾリル基、6-エチニルベンゾイソキサゾリル基等を好ましい例として挙げることができ、これらの置換基がT¹と結合位置は、特に限定されるものではないが、5-クロロインダゾール-3-イル基、5-フルオロインダゾール-3-イル基、5-プロモインダゾール-3-イル基、5-エチニルインダゾール-3-イル基、6-クロロインダゾール-3-イル基、6-フルオロインダゾール-3-イル基、6-プロモインダゾール-3-イル基、6-エチニルインダゾール-3-イル基、5-クロロベンゾイミダゾール-2-イル基、5-フルオロベンゾイミダゾール-2-イル基、5-プロモベンゾイミダゾール-2-イル基、5-エチニルベンゾイミダゾール-2-イル基、6-クロロベンゾイミダゾール-2-イル基、6-フルオロベンゾイミダゾール-2-イル基、6-プロモベンゾイミダゾール-2-イル基、6-エチニルベンゾイミダゾール-2-イル基、5-クロロベンゾチアゾール-2-イル基、5-フルオロベンゾチアゾール-2-イル基、5-プロモベンゾチアゾール-2-イル基、5-エチニルベンゾチアゾール-2-イル基、6-クロロベンゾチアゾール-2-イル基、6-フルオロベンゾチアゾール-2-イル基、6-プロモベンゾチアゾール-2-イル基、6-エチニルベンゾチアゾール-2-イル基、5-クロロベンゾオキサゾール-2-イル基、5-フルオロベンゾオキサゾール-2-イル基、5-プロモベンゾオキサゾール-2-イル基、5-エチニルベンゾオキサゾール-2-イル基、6-クロロベンゾオキサゾール-2-イル基、6-フルオロベンゾオキサゾール-2-イル基、6-プロモベンゾオキサゾール-2-イル

基、6-エチニルベンゾオキサゾール-2-イル基、5-クロロベンゾイソチアゾール-3-イル基、5-フルオロベンゾイソチアゾール-3-イル基、5-ブロモベンゾイソチアゾール-3-イル基、5-エチニルベンゾイソチアゾール-3-イル基、6-クロロベンゾイソチアゾール-3-イル基、6-フルオロベンゾイソチアゾール-3-イル基、6-ブロモベンゾイソチアゾール-3-イル基、6-エチニルベンゾイソチアゾール-3-イル基、5-クロロベンゾイソキサゾール-3-イル基、5-フルオロベンゾイソキサゾール-3-イル基、5-ブロモベンゾイソキサゾール-3-イル基、5-エチニルベンゾイソキサゾール-3-イル基、6-クロロベンゾイソキサゾール-3-イル基、6-フルオロベンゾイソキサゾール-3-イル基、6-ブロモベンゾイソキサゾール-3-イル基、6-エチニルベンゾイソキサゾール-3-イル基がより好ましく、5-クロロベンゾイミダゾール-2-イル基、5-フルオロベンゾイミダゾール-2-イル基、5-ブロモベンゾイミダゾール-2-イル基、5-エチニルベンゾイミダゾール-2-イル基、6-クロロベンゾイミダゾール-2-イル基、6-フルオロベンゾイミダゾール-2-イル基、6-ブロモベンゾイミダゾール-2-イル基、6-エチニルベンゾイミダゾール-2-イル基、5-クロロベンゾチアゾール-2-イル基、5-フルオロベンゾチアゾール-2-イル基、5-ブロモベンゾチアゾール-2-イル基、5-エチニルベンゾチアゾール-2-イル基、6-クロロベンゾチアゾール-2-イル基、6-フルオロベンゾチアゾール-2-イル基、6-ブロモベンゾチアゾール-2-イル基、6-エチニルベンゾチアゾール-2-イル基、5-クロロベンゾオキサゾール-2-イル基、5-フルオロベンゾオキサゾール-2-イル基、5-ブロモベンゾオキサゾール-2-イル基、5-エチニルベンゾオキサゾール-2-イル基、6-クロロベンゾオキサゾール-2-イル基、6-フルオロベンゾオキサゾール-2-イル基、6-ブロモベンゾオキサゾール-2-イル基、6-エチニルベンゾオキサゾール-2-イル基が特に好ましい。

また、下記の基



〔基中、Nは R^{23} が置換する環の炭素原子のいずれか1つが窒素原子に置換されていることを示し、 R^{23} 、 R^{24} および R^{25} は、前記と同じものを示し、5～8の数字は位置を示す。〕において、 R^{23} 、 R^{24} および R^{25} は、各々独立に水素原子、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基またはハロゲノアルキル基が好ましい。 R^{23} は水素原子が特に好ましく、 R^{24} および R^{25} は、それらの一方が水素原子であり他方がシアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基またはハロゲノアルキル基である場合が好ましく、中でも他方がハロゲン原子またはアルキニル基である場合が特に好ましい。その場合のハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子および臭素原子が好ましく、アルキニル基としては、エチニル基が好ましい。ハロゲン原子またはアルキニル基が置換する位置としては、上記の式中の6位または7位が好ましい。上記の式で表される具体的な基としては、キノリニル基およびイソキノリニル基が挙げられ、6-クロロキノリニル基、6-フルオロキノリニル基、6-ブロモキノリニル基、6-エチニルキノリニル基、6-クロロイソキノリニル基、6-フルオロイソキノリニル基、6-ブロモイソキノリニル基、6-エチニルイソキノリニル基等が好ましく、6-クロロキノリン-2-イル基、6-フルオロキノリン-2-イル基、6-ブロモキノリン-2-イル基、6-エチニルキノリン-2-イル基、6-クロロキノリン-3-イル基、6-フルオロキノリン-3-イル基、6-ブロモキノリン-3-イル基、6-エチニルキノリン-3-イル基、7-クロロキノリン-2-イル基、7-フルオロキノリン-2-イル基、7-ブロモキノリン-2-イル基、7-エチニルキノリン-2-イル基、7-クロロキノリン-

3-イル基、7-フルオロキノリン-3-イル基、7-プロモキノリン-3-イル基、7-エチニルキノリン-3-イル基、6-クロロイソキノリン-3-イル基、6-フルオロイソキノリン-3-イル基、6-プロモイソキノリン-3-イル基、6-エチニルイソキノリン-3-イル基、7-クロロイソキノリン-3-イル基、7-フルオロイソキノリン-3-イル基、7-プロモイソキノリン-3-イル基、7-エチニルイソキノリン-3-イル基等が特に好ましい。

<基Q¹について>

本発明においては、Q¹は、

置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の5～6員の環状炭化水素基、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の5～6員の複素環式基、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合炭化水素基、

または置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合複素環式基を意味する。

上記の飽和もしくは不飽和の5～6員の環状炭化水素基としては、例えばシクロペンチル基、シクロペンテニル基、シクロヘキシル基、シクロヘキセニル基、フェニル基等を挙げることができ、シクロペンチル基、シクロヘキシル基およびフェニル基が好ましく、フェニル基がより好ましい。

飽和もしくは不飽和の5～6員の複素環式基とは、酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれる少なくとも1個のヘテロ原子を有する複素環が1個の基となったものを示し、例えばフリル基、ピロリル基、チエニル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、ピラゾリニル基、オキサゾリル基、オキサゾリニル基、チアゾリル基、チアゾリニル基、チアジアゾリル基、フラザニル基、ピラニル基、ピリジル基、ピリミジル基、ピリダジニル基、ピロリジニル基、ピペラジニル基、ピペリジニル基、オキサジニル基、オキサジアジニル基、モルホリニル基、チアジニル基、チアジアジニル基、チオモルホリニル基、テトラゾリル基、トリアゾリ

ル基およびトリアジニル基等を挙げることができ、ピラゾリル基、イミダゾリル基、オキサゾリル基、チアゾリル基、チアジアゾリル基、フラザニル基、ピリジニル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、ピロリジニル基、ピペラジニル基、ピペリジニル基、モルホリニル基、チアジアジニル基およびトリアゾリル基が好ましく、ピラゾリル基、イミダゾリル基、ピリジニル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、ピロリジニル基、ピペラジニル基およびピペリジニル基がより好ましい。また、これらの複素環式基のうち、含窒素複素環式基では、N-オキシドとなってもよい。

飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合炭化水素基としては、一般式(1)中のQ⁴の説明において記載した飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合炭化水素基と同じものを意味し、具体的な例としては、インデニル基、インダニル基、ナフチル基、テトラヒドロナフチル基、アントリル基、フェナントリル基等を挙げることができ、インデニル基、インダニル基、ナフチル基およびテトラヒドロナフチル基が好ましい。

飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合複素環式基としては、一般式(1)中のQ⁴の説明において記載した飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合複素環式基と同じものを意味し、具体的な例としては、ベンゾフリル基、ベンゾチエニル基、インドリル基、インドリニル基、イソインドリル基、インダゾリル基、キノリル基、テトラヒドロキノリル基、イソキノリル基、テトラヒドロイソキノリル基、キナゾリル基、ジヒドロキナゾリル基、テトラヒドロキナゾリル基、キノキサリル基、テトラヒドロキノキサリル基、シンノリル基、テトラヒドロシンノリル基、インドリジニル基、テトラヒドロインドリジニル基、ベンゾチアゾリル基、テトラヒドロベンゾチアゾリル基、ナフチリジニル基、チエノピリジニル基、テトラヒドロチエノピリジニル基、チアゾロピリジニル基、テトラヒドロチアゾロピリジニル基、テトラヒドロナフチリジニル基、チアゾロピリダジニル基、テトラヒドロチアゾロピリダジニル基、ピロロピリジニル基、ジヒドロピ

ロロピリジル基、テトラヒドロピロロピリジル基、ピロロピリミジニル基、ジヒドロピロロピリミジニル基、ジヒドロピリドキナゾリル基、ピリドピリミジニル基、テトラヒドロピリドピリミジニル基、ピラノチアゾリル基、ジヒドロピラノチアゾリル基、フロピリジル基、テトラヒドロフロピリジル基、オキサゾロピリジル基、テトラヒドロオキサゾロピリジル基、オキサゾロピリダジニル基、テトラヒドロオキサゾロピリダジニル基、ピロロチアゾリル基、ジヒドロピロロチアゾリル基、ピロロオキサゾリル基、ジヒドロピロロオキサゾリル基、ピラゾロチアゾロピリダジニル基、テトラヒドロピラゾロチアゾロピリダジニル基、ヘキサヒドロチアゾロピリダジノピリダジニル基等を挙げることができるが、ベンゾチアゾリル基、テトラヒドロベンゾチアゾリル基、チエノピリジル基、テトラヒドロチエノピリジル基、チアゾロピリジル基、テトラヒドロチアゾロピリジル基、チアゾロピリダジニル基、テトラヒドロチアゾロピリダジニル基、ピロロピリミジニル基、ジヒドロピロロピリミジニル基、ピラノチアゾリル基、ジヒドロピラノチアゾリル基、フロピリジル基、テトラヒドロフロピリジル基、オキサゾロピリジル基、テトラヒドロオキサゾロピリジル基、ピロロピリジル基、ジヒドロピロロピリジル基、テトラヒドロピロロピリジル基、オキサゾロピリダジニル基、テトラヒドロオキサゾロピリダジニル基、ピロロチアゾリル基、ジヒドロピロロチアゾリル基、ピロロオキサゾリル基、ジヒドロピロロオキサゾリル基、4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-5, 6-テトラメチレンチアゾロピリダジニル基および5, 6-トリメチレン-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロピリダジニル基が好ましく、特にテトラヒドロベンゾチアゾリル基、テトラヒドロチエノピリジル基、テトラヒドロチアゾロピリジル基、テトラヒドロチアゾロピリダジニル基、ジヒドロピロロピリミジニル基、ジヒドロピラノチアゾリル基、テトラヒドロオキサゾロピリジル基、ジヒドロピロロチアゾリル基、4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-5, 6-テトラメチレンチアゾロピリダジニル基および5, 6-トリメチレン-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロピリダジニル基が好まし

い。上記の縮合複素環式基における縮合の形式には特に制限はなく、例えばチエノピリジンでは、チエノ [2, 3-b] ピリジン、チエノ [2, 3-c] ピリジン、チエノ [3, 2-b] ピリジン、チエノ [3, 2-c] ピリジン、チエノ [3, 4-b] ピリジン、チエノ [3, 4-c] ピリジンのいずれでもよいが、チエノ [2, 3-c] ピリジンおよびチエノ [3, 2-c] ピリジンが好ましく、

チアゾロピリジンでは、チアゾロ [4, 5-b] ピリジン、チアゾロ [4, 5-c] ピリジン、チアゾロ [5, 4-b] ピリジン、チアゾロ [5, 4-c] ピリジン、チアゾロ [3, 4-a] ピリジン、チアゾロ [3, 2-a] ピリジンのいずれでもよいが、チアゾロ [4, 5-c] ピリジンおよびチアゾロ [5, 4-c] ピリジンが好ましく、

チアゾロピリダジンでは、チアゾロ [4, 5-c] ピリダジン、チアゾロ [4, 5-d] ピリダジン、チアゾロ [5, 4-c] ピリダジン、チアゾロ [3, 2-b] ピリダジンのいずれでもよいが、チアゾロ [4, 5-d] ピリダジンが好ましく、

ピロロピリジンでは、ピロロ [2, 3-b] ピリジン、ピロロ [2, 3-c] ピリジン、ピロロ [3, 2-b] ピリジン、ピロロ [3, 2-c] ピリジン、ピロロ [3, 4-b] ピリジン、ピロロ [3, 4-c] ピリジンのいずれでもよいが、ピロロ [2, 3-c] ピリジンおよびピロロ [3, 2-c] ピリジンが好ましく、

ピロロピリミジンでは、ピロロ [3, 4-d] ピリミジン、ピロロ [3, 2-d] ピリミジン、[2, 3-d] ピリミジンのいずれでもよいが、ピロロ [3, 4-d] ピリミジンが好ましく、

ピリドピリミジンでは、ピリド [2, 3-d] ピリミジン、ピリド [3, 2-d] ピリミジン、ピリド [3, 4-d] ピリミジン、ピリド [4, 3-d] ピリミジン、ピリド [1, 2-c] ピリミジン、ピリド [1, 2-a] ピリミジンの

いずれでもよいが、ピリド [3, 4-d] ピリミジンおよびピリド [4, 3-d] ピリミジンが好ましく、

ピラノチアゾールでは、ピラノ [2, 3-d] チアゾール、ピラノ [4, 3-d] チアゾール、ピラノ [3, 4-d] チアゾール、ピラノ [3, 2-d] チアゾールのいずれでもよいが、ピラノ [4, 3-d] チアゾールおよびピラノ [3, 4-d] チアゾールが好ましく、

フロピリジンでは、フロ [2, 3-b] ピリジン、フロ [2, 3-c] ピリジン、フロ [3, 2-b] ピリジン、フロ [3, 2-c] ピリジン、フロ [3, 4-b] ピリジン、フロ [3, 4-c] ピリジンのいずれでもよいが、フロ [2, 3-c] ピリジンおよびフロ [3, 2-c] ピリジンが好ましく、

オキサゾロピリジンでは、オキサゾロ [4, 5-b] ピリジン、オキサゾロ [4, 5-c] ピリジン、オキサゾロ [5, 4-b] ピリジン、オキサゾロ [5, 4-c] ピリジン、オキサゾロ [3, 4-a] ピリジン、オキサゾロ [3, 2-a] ピリジンのいずれでもよく、オキサゾロ [4, 5-c] ピリジンおよびオキサゾロ [5, 4-c] ピリジンが好ましく、

オキサゾロピリダジンでは、オキサゾロ [4, 5-c] ピリダジン、オキサゾロ [4, 5-d] ピリダジン、オキサゾロ [5, 4-c] ピリダジン、オキサゾロ [3, 4-b] ピリダジンのいずれでもよいが、オキサゾロ [4, 5-d] ピリダジンが好ましく、

ピロロチアゾールでは、ピロロ [2, 1-b] チアゾール、ピロロ [1, 2-c] チアゾール、ピロロ [2, 3-d] チアゾール、ピロロ [3, 2-d] チアゾール、ピロロ [3, 4-d] チアゾールのいずれでもよく、ピロロ [3, 4-d] チアゾールが好ましく、

ピロロオキサゾールでは、ピロロ [2, 1-b] オキサゾール、ピロロ [1, 2-c] オキサゾール、ピロロ [2, 3-d] オキサゾール、ピロロ [3, 2-d] オキサゾール、ピロロ [3, 4-d] オキサゾールのいずれでもよいが、ピ

ロロ [3, 4-d] オキサゾールが好ましい。

また、これらの複素環式基のうち、含窒素複素環式基では、N-オキシドとなってもよい。なお、上記の置換基がQ²と結合する位置は、特に限定されない。

上記の飽和もしくは不飽和の5～6員の環状炭化水素基、飽和もしくは不飽和の5～6員の複素環式基、飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合炭化水素基、または飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合複素環式基は、それぞれ1～3個の置換基を有することもあり、その置換基としては、水酸基、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子のハロゲン原子、ハロゲン原子が1個～3個置換したハロゲノアルキル基、アミノ基、シアノ基、アミジノ基、ヒドロキシアミジノ基、直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数1～6のアルキル基（以下、C₁–C₆アルキル基といい、直鎖状、分枝状および環状のものを意味する；例えば、メチル基、エチル基、イソプロピル基、tert-ブチル基などの直鎖または分枝状のC₁–C₆アルキル基、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、1-メチルシクロプロピル基などのC₃–C₆シクロアルキル基）、C₃–C₆シクロアルキルC₁–C₆アルキル基（例えば、シクロプロピルメチル基など）、ヒドロキシC₁–C₆アルキル基（例えば、ヒドロキシエチル基、1, 1-ジメチル-2-ヒドロキシエチル基など）、C₁–C₆アルコキシ基（例えば、メトキシ基、エトキシ基など）、C₁–C₆アルコキシC₁–C₆アルキル基、カルボキシ基、C₂–C₆カルボキシアルキル基（例えば、カルボキシメチル基など）、C₂–C₆アルコキシカルボニルC₁–C₆アルキル基（例えば、メトキシカルボニルメチル基、tert-ブトキシカルボニルメチル基など）、C₂–C₆アルコキシカルボニル基が置換したアミジノ基、C₂–C₆アルケニル基（例えば、ビニル基、アリル基など）、C₂–C₆のアルキニル基（例えば、エチニル基、プロピニル基など）、C₂–C₆アルコキシカルボニル基（例えば、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基など）、アミノC₁–C₆アルキル基（例えば、アミノメチル基、アミノエチル基な

ど)、 C_1-C_6 アルキルアミノ C_1-C_6 アルキル基(例えば、 N -メチルアミノメチル基、 N -エチルアミノメチル基など)、 C_1-C_6 ジアルキルアミノ C_1-C_6 アルキル基(例えば、 N,N -ジメチルアミノメチル基、 N,N -ジエチルアミノメチル基など)、

C_2-C_6 アルコキシカルボニルアミノ C_1-C_6 アルキル基(例えば、メトキシカルボニルアミノエチル基、*tert*-ブトキシカルボニルアミノエチル基など)、 C_1-C_6 アルカノイル基(例えば、ホルミル基、アセチル基、メチルプロピオニル基、シクロペンタンカルボニル基など)、 C_1-C_6 アルカノイルアミノ C_1-C_6 アルキル基(例えば、アセチルアミノメチル基など)、 C_1-C_6 アルキルスルホニル基(例えば、メタンスルホニル基など)、 C_1-C_6 アルキルスルホニルアミノ C_1-C_6 アルキル基(例えば、メタンスルホニルアミノメチル基など)、カルバモイル基、 C_1-C_6 アルキルカルバモイル基(例えば、メチルカルバモイル基、エチルカルバモイル基、イソプロピルカルバモイル基、*tert*-ブチルカルバモイル基など)、 N,N -ジ(C_1-C_6 アルキル)カルバモイル基(例えば、ジメチルカルバモイル基、ジエチルカルバモイル基、メチルエチルカルバモイル基など)、 C_1-C_6 アルキルアミノ基(例えば、 N -メチルアミノ基、 N -エチルアミノ基など)、 C_1-C_6 ジアルキルアミノ基(例えば、 N,N -ジメチルアミノ基、 N,N -ジエチルアミノ基、 N -メチル- N -エチルアミノ基など)、1個または同種もしくは異種の2個の窒素、酸素または硫黄原子を含む5~6員の複素環式基(例えば、ピロリジニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、モルホリニル基、ピリジニル基、ピリミジニル基、テトラヒドロピラニル基など)、および上記の5~6員の複素環式基- C_1-C_6 アルキル基(例えば、モルホリノメチル基など)等を挙げることができる。 Q^1 の具体的な例を示すならば、5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-*c*]ピリジン-2-イル基、4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-*c*]ピリジン-2-イル基、5-シクロプロピル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチ

アゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル基、5-カルボキシメチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル基、5-ブチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル基、5-(4-ピリジル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル基、5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [4, 5-c] ピリジン-2-イル基、6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [2, 3-c] ピリジン-2-イル基、5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロオキサゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル基、5-メチル-4, 6-ジヒドロ-5H-ピロロ [3, 4-d] チアゾール-2-イル基、5, 7-ジヒドロ-6-メチルピロロ [3, 4-d] ピリミジン-2-イル基、5, 6-ジメチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [4, 5-d] ピリダジン-2-イル基、5, 6-ジメチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロオキサゾロ [4, 5-d] ピリダジン-2-イル基、5-ジメチルアミノ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ [d] チアゾール-2-イル基、5-(4-ピリジル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル基、6, 7-ジヒドロ-4H-ピラノ [4, 3-d] チアゾール-2-イル基等の2環性複素環式基、4-(4-ピリジル)フェニル基等を挙げることができる。ただし、これらの例は、何らQ¹について限定するものではない。

<基Q²について>

基Q²は、

単結合、

直鎖状もしくは分枝状の炭素数1～6のアルキレン基、

直鎖状もしくは分枝状の炭素数2～6のアルケニレン基、

直鎖状もしくは分枝状の炭素数2～6のアルキニレン基、

基-N(R³)-

(基中、R³は水素原子またはアルキル基を意味する。)、

基-N(R⁴)-(CH₂)_m-

(基中、R⁴は水素原子またはアルキル基を意味し、mは1～6の整数を意味する。)、

置換基を有することもある2価の飽和もしくは不飽和の5～6員の環状炭化水素基、

置換基を有することもある2価の飽和もしくは不飽和の5～6員の複素環式基、
置換基を有することもある2価の飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合炭化水素基、または

置換基を有することもある2価の飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合複素環式基を意味する。

基Q²において、直鎖状もしくは分枝状の炭素数1～6のアルキレン基としては、例えば、メチレン基、エチレン基、トリメチレン基、プロピレン基、テトラメチレン基、ペンタメチレン基、ヘキサメチレン基等を挙げることができる。

直鎖状もしくは分枝状の炭素数2～6のアルケニレン基としては、例えば、ビニレン基、プロペニレン基、ブテニレン基およびペンテニレン基等を挙げることができる。なお、二重結合の位置は特に限定されるものではない。

直鎖状もしくは分枝状の炭素数2～6のアルキニレン基としては、エチニレン基、プロピニレン基、ブチニレン基、ペンチニレン基、ヘキシニレン基等を挙げることができる。なお、三重結合の位置は特に限定されるものではない。

基-N(R³)-におけるR³は、水素原子またはアルキル基であるが、アルキル基としては、直鎖状、分枝状、もしくは環状の炭素数1～6のアルキル基を意味し、例えばメチル基、エチル基、イソプロピル基、シクロプロピル基等を挙げることができる。

基-N(R⁴)-(CH₂)_m-におけるR⁴は、水素原子またはアルキル基であるが、アルキル基としては、直鎖状、分枝状、もしくは環状の炭素数1～6のアルキル基を意味し、例えばメチル基、エチル基、イソプロピル基、シクロプロ

ピル基等を挙げることができ、 m は1～6の整数であるが、1～3の整数が好ましい。

2価の飽和もしくは不飽和の5～6員の環状炭化水素基とは、一般式(1)中の Q^4 の説明において記載した飽和もしくは不飽和の5～6員の環状炭化水素が2価の基となったものを意味し、具体的な例としては、シクロヘキシレン基、シクロヘキセニレン基、フェニレン基等を挙げることができ、シクロヘキシレン基およびフェニレン基が好ましい。

2価の飽和もしくは不飽和の5～6員の複素環式基とは、一般式(1)中の Q^4 の説明において記載した飽和もしくは不飽和の5～6員の複素環が2価の基となったものを意味し、具体的な例としては、フラン、ピロール、チオフェン、ピラゾール、イミダゾール、オキサゾール、オキサゾリジン、チアゾール、チアジアゾール、フラザン、ピラン、ピリジン、ピリミジン、ピリダジン、ピロリジン、ピペラジン、ピペリジン、オキサジン、オキサジアジン、モルホリン、チアジン、チアジアジン、チオモルホリン、テトラゾール、トリアゾール、トリアジン等が2価の基となったものを挙げることができ、中でもピラゾール、イミダゾール、オキサゾール、チアゾール、チアジアゾール、フラザン、ピリジン、ピリミジン、ピリダジン、ピロリジン、ピペラジン、ピペリジン、トリアゾールおよびトリアジンが2価の基となったものを好ましい例として挙げることができる。

2価の飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合炭化水素基としては、一般式(1)中の Q^4 の説明において記載した飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合炭化水素が2価の基となったものを意味し、具体的な例としては、インデン、インダン、ナフタレン、テトラヒドロナフタレン、アントラセン、フェナントレン等が2価の基となったものを挙げることができ、インダンおよびナフタレンが2価の基となったものを好ましい例として挙げることができる。

2価の飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合複素環式基としては、

一般式(1)中のQ⁴の説明において記載した飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合複素環が2価の基となったものを意味し、具体的な例としては、ベンゾフラン、ベンゾチオフェン、インドール、イソインドール、インダゾール、キノリン、テトラヒドロキノリン、イソキノリン、テトラヒドロイソキノリン、キナゾリン、ジヒドロキナゾリン、テトラヒドロキナゾリン、キノキサリン、テトラヒドロキノキサリン、シンノリン、テトラヒドロシンノリン、インドリジン、テトラヒドロインドリジン、ベンゾチアゾール、テトラヒドロベンゾチアゾール、ナフチリジン、テトラヒドロナフチリジン、チエノピリジン、テトラヒドロチエノピリジン、チアゾロピリジン、テトラヒドロチアゾロピリジン、チアゾロピリダジン、テトラヒドロチアゾロピリダジン、ピロロピリジン、ジヒドロピロロピリジン、テトラヒドロピロロピリジン、ピロロピリミジン、ジヒドロピロロピリミジン、ジヒドロピリドキナゾリン、ピラノチアゾール、ジヒドロピラノチアゾール、フロピリジン、テトラヒドロフロピリジン、オキサゾロピリジン、テトラヒドロオキサゾロピリジン、オキサゾロピリダジン、テトラヒドロオキサゾロピリダジン、ピロロチアゾール、ジヒドロピロロチアゾール、ピロロオキサゾール、ジヒドロピロロオキサゾール等が2価の基となったものを挙げることができ、ベンゾフラン、ベンゾチオフェン、インドール、インダゾール、キノリン、イソキノリン、テトラヒドロイソキノリン、ベンゾチアゾール、ナフチリジン、チエノピリジン、チアゾロピリジン、テトラヒドロチアゾロピリジン、チアゾロピリダジン、ピロロピリジン、テトラヒドロピロロピリジン、ピリドピリミジン、ピラノチアゾール、ジヒドロピラノチアゾール、フロピリジン、オキサゾロピリジン、オキサゾロピリダジン、ピロロチアゾール、ジヒドロピロロチアゾール、ピロロオキサゾールおよびジヒドロピロロオキサゾールが2価の基となったものを好ましい例として挙げることができる。上記の縮合複素環式基における縮合の形式には特に制限はなく、例えばナフチリジンでは、1, 5-、1, 6-、1, 7-、1, 8-、2, 6-、2, 7-ナフチリジンのいずれでもよく、

チエノピリジンでは、チエノ [2, 3-b] ピリジン、チエノ [2, 3-c] ピリジン、チエノ [3, 2-b] ピリジン、チエノ [3, 2-c] ピリジン、チエノ [3, 4-b] ピリジン、チエノ [3, 4-c] ピリジンのいずれでもよく、チアゾロピリジンでは、チアゾロ [4, 5-b] ピリジン、チアゾロ [4, 5-c] ピリジン、チアゾロ [5, 4-b] ピリジン、チアゾロ [5, 4-c] ピリジン、チアゾロ [3, 4-a] ピリジン、チアゾロ [3, 2-a] ピリジンのいずれでもよく、チアゾロピリダジンでは、チアゾロ [4, 5-c] ピリダジン、チアゾロ [4, 5-d] ピリダジン、チアゾロ [5, 4-c] ピリダジン、チアゾロ [3, 2-b] ピリダジンのいずれでもよく、ピロロピリジンでは、ピロロ [2, 3-b] ピリジン、ピロロ [2, 3-c] ピリジン、ピロロ [3, 2-b] ピリジン、ピロロ [3, 2-c] ピリジン、ピロロ [3, 4-b] ピリジン、ピロロ [3, 4-c] ピリジンのいずれでもよく、ピロロピリミジンでは、ピロロ [3, 4-d] ピリミジン、ピロロ [3, 2-d] ピリミジン、ピロロ [2, 3-d] ピリミジンのいずれでもよく、ピリドピリミジンでは、ピリド [2, 3-d] ピリミジン、ピリド [3, 2-d] ピリミジン、ピリド [3, 4-d] ピリミジンいずれでもよく、ピラノチアゾールでは、ピラノ [2, 3-d] チアゾール、ピラノ [4, 3-d] チアゾール、ピラノ [3, 4-d] チアゾール、ピラノ [3, 2-d] チアゾールのいずれでもよく、フロピリジンでは、フロ [2, 3-b] ピリジン、フロ [2, 3-c] ピリジン、フロ [3, 2-b] ピリジン、フロ [3, 2-c] ピリジン、フロ [3, 4-b] ピリジン、フロ [3, 4-c] ピリジンのいずれでもよく、オキサゾロピリジンでは、オキサゾロ [4, 5-b] ピリジン、オキサゾロ [4, 5-c] ピリジン、オキサゾロ [5, 4-b] ピリジン、オキサゾロ [5, 4-c] ピリジン、オキサゾロ [3, 4-a] ピリジン、オキサゾロ [3, 2-a] ピリジンのいずれでもよく、オキサゾロピリダジンでは、オキサゾロ [4, 5-c] ピリダジン、オキサゾロ [4, 5-d] ピリダジン、オキサゾロ [5, 4-c] ピリダジン、オキサ

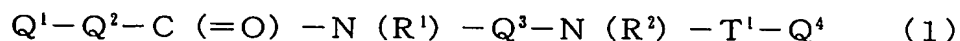
ゾロ [3, 4-b] ピリダジンのいずれでもよく、ピロロチアゾールでは、ピロロ [2, 1-b] チアゾール、ピロロ [1, 2-c] チアゾール、ピロロ [3, 2-d] チアゾール、ピロロ [3, 4-d] チアゾールのいずれでもよく、ピロロオキサゾールでは、ピロロ [2, 1-b] オキサゾール、ピロロ [1, 2-c] オキサゾール、ピロロ [2, 3-d] オキサゾール、ピロロ [3, 2-d] オキサゾール、ピロロ [3, 4-d] オキサゾールのいずれでもよく、またこれらの縮合形式以外のものでもよい。

上記の2価の飽和もしくは不飽和の5～6員の環状炭化水素基、2価の飽和もしくは不飽和の5～6員の複素環式基、2価の飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合炭化水素基、および2価の飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合複素環式基とは、それぞれ1～3個の置換基を有することもあり、その置換基としては、水酸基、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子のハロゲン原子、ハロゲン原子が1個から3個置換したハロゲノアルキル基、アミノ基、シアノ基、アミノアルキル基、アミジノ基、ヒドロキシアミジノ基、直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数1～6のアルキル基（例えば、メチル基、エチル基など）、直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数1～6のアルコキシ基（例えば、メトキシ基、エトキシ基など）、直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数2～7のアルコキシカルボニル基が置換したアミジノ基（例えば、メトキシカルボニルアミジノ基、エトキシカルボニルアミジノ基など）、直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数2～6のアルケニル基（例えば、ビニル基、アリル基など）、直鎖状もしくは分枝状の炭素数2～6のアルキニル基（例えば、エチニル基、プロピニル基など）、直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数2～6のアルコキシカルボニル基（例えば、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基など）およびカルバモイル基等を挙げることができる。

上記のQ'のうち、好ましい基としては、単結合、炭素数1～2のアルキレン基、炭素数2のアルケニレン基、炭素数2のアルキニレン基、基-NH-

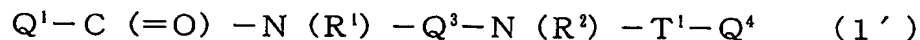
基-N(R⁴)-(CH₂)₂-, 置換基を有することもある2価の飽和もしくは不飽和の5～6員の環状炭化水素基、置換基を有することもある2価の飽和もしくは不飽和の5～6員の複素環式基および置換基を有することもある2価の飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合複素環式基が好ましく、中でも単結合、シクロヘキシレン基やフェニレン基等の2価の飽和もしくは不飽和の5～6員の環状炭化水素基、チアゾールやピペリジン等の複素環が2価の基となったものがより好ましい。

さらに、基Q¹が、
置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合炭化水素基または置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合複素環式基である場合には、基Q²は単結合が好ましい。ここで、Q²が単結合とは、一般式(1)



[式中、R¹、R²、Q¹、Q²、Q³、Q⁴およびT¹は、前記と同じものを示す。]

が、下記の一般式(1')



[式中、Q¹は、上記の2環性または3環性の縮合炭化水素基、または2環性または3環性の縮合複素環式基を示し、R¹、R²、Q³、Q⁴およびT¹は、前記と同じものを示す。]

となることを意味する。

具体的に述べるならば、基Q¹が、
置換基を有することもあるチエノピリジル基、
置換基を有することもあるテトラヒドロチエノピリジル基、
置換基を有することもあるチアゾロピリジル基、
置換基を有することもあるテトラヒドロチアゾロピリジル基、
置換基を有することもあるチアゾロピリダジニル基、

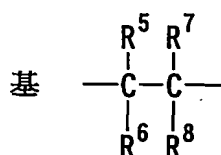
置換基を有することもあるテトラヒドロチアゾロピリダジニル基、
置換基を有することもあるピラノチアゾリル基、
置換基を有することもあるジヒドロピラノチアゾリル基、
置換基を有することもあるフロピリジル基、
置換基を有することもあるテトラヒドロフロピリジル基、
置換基を有することもあるオキサゾロピリジル基、
置換基を有することもあるテトラヒドロオキサゾロピリジル基、
置換基を有することもあるピロロピリジル基、
置換基を有することもあるジヒドロピロロピリジル基、
置換基を有することもあるテトラヒドロピロロピリジル基、
置換基を有することもあるピロロピリミジニル基、
置換基を有することもあるジヒドロピロロピリミジニル基、
置換基を有することもあるオキサゾロピリダジニル基、
置換基を有することもあるテトラヒドロオキサゾロピリダジニル基、
置換基を有することもあるピロロチアゾリル基、
置換基を有することもあるジヒドロピロロチアゾリル基、
置換基を有することもあるピロロオキサゾリル基、
置換基を有することもあるジヒドロピロロオキサゾリル基、
置換基を有することもあるベンゾチアゾリル基、
置換基を有することもあるテトラヒドロベンゾチアゾリル基、
置換基を有することもある4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-5, 6-テトラメチレンチアゾロピリダジニル基、
または置換基を有することもある5, 6-トリメチレン-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロピリダジニル基であり；
基Q²が単結合であるものが好ましい。

また、基Q¹が、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の5～6員の

環状炭化水素基または置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の5～6員の複素環式基である場合には、基 Q^2 が、置換基を有することもある2価の飽和もしくは不飽和の5～6員の環状炭化水素基または置換基を有することもある2価の飽和もしくは不飽和の5～6員の複素環式基であるのが好ましく、基 Q^1-Q^2 としては、5-(4-ピリジル)チアゾリル基、1-(4-ピリジル)ピペリジニル基などを好ましい例として挙げる事ができる。

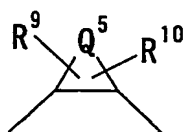
<基 Q^3 について>

基 Q^3 は



(基中、 R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 は、各々独立に水素原子、水酸基、ハロゲン原子、ハロゲノアルキル基、シアノ基、シアノアルキル基、アシル基、アシルアルキル基、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、ヒドロキシアルキル基、カルボキシ基、カルボキシアルキル基、アルコキシカルボニル基、アルコキシカルボニルアルキル基、カルバモイル基、N-アルキルカルバモイル基、N，N-ジアルキルカルバモイル基、カルバモイルアルキル基、N-アルキルカルバモイルアルキル基、N，N-ジアルキルカルバモイルアルキル基、アリール基、アラール基、ヘテロアリール基またはヘテロアリールアルキル基を示す。)、または

下記の基



(基中、 Q^5 は炭素数1～8のアルキレン基または炭素数2～8のアルケニレン

基を示し；

R⁹およびR¹⁰は、Q⁵を含む環上の炭素原子上に置換し、各々独立して水素原子、水酸基、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ハロゲン原子、ハロゲンアルキル基、シアノ基、シアノアルキル基、アミノ基、アミノアルキル基、N-アルキルアミノアルキル基、N, N-ジアルキルアミノアルキル基、アシル基、アシルアルキル基、置換基を有してもよいアシルアミノ基、アルコキシイミノ基、ヒドロキシイミノ基、アシルアミノアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、ヒドロキシアルキル基、カルボキシル基、カルボキシアルキル基、アルコキシカルボニル基、アルコキシカルボニルアルキル基、アルコキシカルボニルアルキルアミノ基、カルボキシアルキルアミノ基、アルコキシカルボニルアミノ基、アルコキシカルボニルアミノアルキル基、カルバモイル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN-アルキルカルバモイル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN, N-ジアルキルカルバモイル基、N-アルケニルカルバモイル基、N-アルケニルカルバモイルアルキル基、N-アルケニル-N-アルキルカルバモイル基、N-アルケニル-N-アルキルカルバモイルアルキル基、N-アルコキシカルバモイル基、N-アルキル-N-アルコキシカルバモイル基、N-アルコキシカルバモイルアルキル基、N-アルキル-N-アルコキシカルバモイルアルキル基、1～3個のアルキル基で置換されていてもよいカルバゾイル基、アルキルスルホニル基、アルキルスルホニルアルキル基、置換基を有してもよい3～6員の含窒素複素環カルボニル基、カルバモイルアルキル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN-アルキルカルバモイルアルキル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN, N-ジアルキルカルバモイルアルキル基、カルバモイルオキシアルキル基、N-アルキルカルバモイルオキシアルキル基、N, N-ジアルキルカルバモイルオキシアルキル基、置換基を有してもよい3～6員の含窒素複素環カルボニルアルキル基、置換基を有してもよい3～6員の含窒素複素環カルボニルオキシアルキル基、アリール基、アラルキル基、ヘテロア

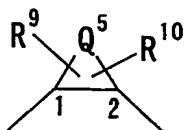
リール基、ヘテロアリーールアルキル基、アルキルスルホニルアミノ基、アリーールスルホニルアミノ基、アルキルスルホニルアミノアルキル基、アリーールスルホニルアミノアルキル基、アルキルスルホニルアミノカルボニル基、アリーールスルホニルアミノカルボニル基、アルキルスルホニルアミノカルボニルアルキル基、アリーールスルホニルアミノカルボニルアルキル基、オキシ基、カルバモイルオキシ基、アラキルオキシ基、カルボキシアルキルオキシ基、アシルオキシ基、アシルオキシアルキル基等を示すか、あるいは、 R^9 および R^{10} は一緒になって炭素数1～5のアルキレン基、炭素数2～5のアルケニレン基、炭素数1～5のアルキレンジオキシ基またはカルボニルジオキシ基を示す。)を示す。

上記の置換基 R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 について詳細に説明する。ハロゲン原子とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子を意味する。アルキル基としては、直鎖状、分枝状もしくは環状の C_1 – C_6 アルキル基（例えば、メチル基、シクロプロピル基、イソブチル基など）が挙げられ、ハロゲノアルキル基としては、上記のアルキル基に1～3個のハロゲン原子が置換したもの（例えば、クロロメチル基、1-ブromoエチル基、トリフルオロメチル基など）が挙げられる。シアノアルキル基としては、上記の C_1 – C_6 アルキル基に1個のシアノ基が置換したもの（例えば、シアノメチル基、1-シアノエチル基など）が挙げられる。アルケニル基としては二重結合1個を有する直鎖状または分枝状の炭素数2～6のもの（例えば、ビニル基、アリル基など）が挙げられる。アルキニル基としては三重結合1個を有する直鎖状または分枝状の炭素数2～6のもの（例えば、エチニル基、プロピニル基など）が挙げられる。アシル基としては、 C_1 – C_6 のアルカノイル基（例えば、ホルミル基、アセチル基など）、ベンゾイル基、ナフトイル基等の C_7 – C_{15} アロイル基、または上記の C_1 – C_6 アルカノイル基に C_6 – C_{14} アリーール基1個が置換したアリーールアルカノイル基（例えば、フェナセチル基など）が挙げられる。アシルアルキル基としては、上記の C_1 – C_6 アルキル基に上記のアシル基1個が置換したもの（例えば、アセチルメチル基な

ど)が挙げられる。アルコキシ基としては、直鎖状、分枝状もしくは環状の C_1-C_6 アルコキシ基(例えば、メトキシ基、シクロプロポキシ基、イソプロポキシ基など)が挙げられる。アルコシアルキル基としては、上記の C_1-C_6 アルキル基に上記の C_1-C_6 アルコキシ基1個が置換したもの(例えば、メトキシメチル基、エトキシメチル基など)が挙げられる。ヒドロシアルキル基としては、上記の C_1-C_6 アルキル基に1個の水酸基が置換したもの(例えば、ヒドロキシメチル基、1-ヒドロキシエチル基など)が挙げられる。カルボシアルキル基としては、上記の C_1-C_6 アルキル基に1個のカルボキシル基が置換したもの(例えば、カルボキシメチル基、1-カルボキシエチル基など)が挙げられる。アルコシカルボニル基としては、上記の C_1-C_6 アルコキシ基とカルボニル基から構成される基(例えばメトシカルボニル基、エトシカルボニル基など)が挙げられる。アルコシカルボニルアルキル基としては、上記の C_1-C_6 アルキル基に上記のアルコシカルボニル基1個が置換したもの(例えば、メトシカルボニルエチル基、エトシカルボニルエチル基など)が挙げられる。カルバモイルアルキル基としては、上記の C_1-C_6 アルキル基にカルバモイル基が置換した基(例えば、カルバモイルメチル基、カルバモイルエチル基)が挙げられる。N-アルキルカルバモイル基としては、上記の C_1-C_6 アルキル基1個が置換したカルバモイル基(例えば、N-メチルカルバモイル基、N-イソプロピルカルバモイル基、N-シクロプロピルカルバモイル基など)が挙げられる。N, N-ジアルキルカルバモイル基としては、同種もしくは異種の上記の C_1-C_6 アルキル基2個が置換したカルバモイル基(例えば、N, N-ジメチルカルバモイル基、N-エチル-N-メチルカルバモイル基など)が挙げられる。N-アルキルカルバモイルアルキル基としては、上述のN-アルキルカルバモイル基が上述の C_1-C_6 アルキル基に置換した基(例えば、N-メチルカルバモイルメチル基、N-メチルカルバモイルエチル基など)が挙げられる。N, N-ジアルキルカルバモイルアルキル基としては、上述のN, N-ジアルキルカルバモイル基が

上述の C_1-C_6 アルキル基に置換した基（例えば、N, N-ジメチルカルバモイルメチル基、N, N-ジメチルカルバモイルエチル基など）が挙げられる。ヘテロアリール基としては、一般式（1）の Q^4 の説明にあるヘテロアリール基と同じものが挙げられる。ヘテロアリールアルキル基としては、上記の C_1-C_6 アルキル基に上記のヘテロアリール基1個が置換したもの（例えば、チエニルメチル基、ピリジリエチル基など）が挙げられる。アリール基としては、フェニル基、ナフチル基等の炭素数6～14のものが挙げられ、アリール基には、上記の C_1-C_6 アルキル基、上記の C_1-C_6 アルカノイル基、水酸基、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン原子、上記の C_2-C_6 アルケニル基、上記の C_2-C_6 アルキニル基、上記のハロゲノアルキル基、上記のアルコキシ基、カルボキシ基、カルバモイル基、上記のアルコキシカルボニル基等から選ばれる1～3個の基が置換していてもよい。アラルキル基としては、上記の C_1-C_6 アルキル基に上記の C_6-C_{14} アリール基1個が置換したもの（例えば、ベンジル基、フェネチル基など）が挙げられる。なお、上記の説明において、置換位置は特に限定されない。

続いて下記の基について、詳細に説明する。



（基中、 Q^5 、 R^9 および R^{10} は、前記と同じものを示し、1および2は位置を示す。）

上記の基 Q^5 を有する環状構造の部分は、1個の二重結合を有してもよい3～10員の2価の環状炭化水素基であるが、3～8員の2価の環状炭化水素基が好ましく、5～7員の2価の環状炭化水素基がより好ましい。中でも、 Q^5 がアルキレン基であるものが好ましい。また、この環状炭化水素基は、1位と2位との関係においてシスおよびトランス構造をとり得るが、5員の場合にはトランスが好ましく、6～7員の場合にはシスおよびトランスの両方とも好ましい。

続いて、上記の置換基 R^9 および R^{10} について詳細に説明する。

アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ハロゲン原子、ハロゲノアルキル基、シアノアルキル基、アシル基、アシルアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、ヒドロキシアルキル基、カルボキシアルキル基、アルコキシカルボニル基、アルコキシカルボニルアルキル基、アリール基、アラールキル基、ヘテロアリール基およびヘテロアリールアルキル基は、 R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 に関する上記の説明と同じものを示す。置換基を有してもよいアシルアミノ基としては、上記のアシル基がアミノ基に置換したもの（例えば、ホルミルアミノ基、アセチルアミノ基など）の他に、アシル基上にハロゲン原子、水酸基、 C_1-C_6 アルコキシ基、アミノ基、 $N-C_1-C_6$ アルキルアミノ基、 N 、 N -ジ- C_1-C_6 アルキルアミノ基、カルボキシル基、 C_2-C_6 アルコキシカルボニル基等が1ないし複数個置換したアシル基（例えば、2-メトキシアセチルアミノ基、3-アミノプロピオニルアミノ基など）が挙げられる。アシルアミノアルキル基としては、上記のアシルアミノ基が上記の C_1-C_6 アルキル基に置換したもの（例えば、ホルミルアミノメチル基、アセチルアミノメチル基など）が挙げられる。アミノアルキル基としては、上記の C_1-C_6 アルキル基にアミノ基が1個置換したもの（例えば、アミノメチル基、1-アミノエチル基など）が挙げられる。 N -アルキルアミノアルキル基としては、アミノ- C_1-C_6 アルキル基の窒素原子上に C_1-C_6 アルキル基1個が置換したもの（例えば、 N -メチルアミノメチル基、 N -メチルアミノエチル基など）が挙げられる。 N 、 N -ジアルキルアミノアルキル基としては、アミノ- C_1-C_6 アルキル基の窒素原子上に C_1-C_6 アルキル基2個が置換したもの（例えば、 N 、 N -ジメチルアミノメチル基、 N -エチル- N -メチルアミノエチル基など）が挙げられる。 N -アルケニルカルバモイル基としては、直鎖状もしくは分枝状の C_2-C_6 アルケニル基がカルバモイル基に置換したもの（例えば、アリルカルバモイル基など）が挙げられる。 N -アルケニルカルバモイルアルキル基としては、上記の N -アルケニルカルバモイル

基がC₁–C₆アルキル基に置換したもの（例えば、アリルカルバモイルエチル基など）が挙げられる。N–アルケニル–N–アルキルカルバモイル基としては、上記のN–アルケニルカルバモイル基の窒素原子上に直鎖状もしくは分枝状のC₁–C₆アルキル基が置換したもの（例えば、N–アリル–N–メチルカルバモイル基など）が挙げられる。N–アルケニル–N–アルキルカルバモイルアルキル基としては、上記のN–アルケニルカルバモイルアルキル基の窒素原子上に直鎖状もしくは分枝状のC₁–C₆アルキル基が置換したもの（例えば、N–アリル–N–メチルカルバモイルメチル基など）が挙げられる。N–アルコキシカルバモイル基としては、直鎖状もしくは分枝状のC₁–C₆アルコキシ基がカルバモイル基に置換したもの（例えば、メトキシカルバモイル基など）が挙げられる。N–アルコキシカルバモイルアルキル基としては、上記のN–アルコキシカルバモイル基が直鎖状もしくは分枝状のC₁–C₆アルキル基に置換したもの（例えば、メトキシカルバモイルメチル基など）が挙げられる。N–アルキル–N–アルコキシカルバモイル基としては、直鎖状もしくは分枝状のC₁–C₆アルコキシ基およびC₁–C₆アルキル基がカルバモイル基に置換したもの（例えば、N–エチル–N–メトキシカルバモイル基など）が挙げられる。N–アルキル–N–アルコキシカルバモイルアルキル基としては、上記のN–アルキル–N–アルコキシカルバモイル基が直鎖状もしくは分枝状のC₁–C₆アルキル基に置換したもの（例えば、N–エチル–N–メトキシカルバモイルメチル基など）が挙げられる。1～3個のアルキル基で置換されていてもよいカルバゾイル基としては、カルバゾイル基の他に、1～3個の直鎖状もしくは分枝状のC₁–C₆アルキル基が置換したカルバゾイル基（例えば、1–メチルカルバゾイル基、1, 2–ジメチルカルバゾイル基など）が挙げられる。アルキルスルホニル基としては、直鎖状もしくは分枝状のC₁–C₆アルキルスルホニル基（例えば、メタンスルホニル基など）が挙げられる。アルキルスルホニルアルキル基としては、上述のアルキルスルホニル基が直鎖状もしくは分枝状のC₁–C₆アルキル基に置換したもの（例えば、

メタンスルホニルメチル基など)が挙げられる。アルコキシイミノ基としては、 C_1-C_6 アルコキシイミノ基(例えば、メトキシイミノ基、エトキシイミノ基など)が挙げられる。アルコキシカルボニルアルキルアミノ基としては、アミノ基に上記のアルコキシカルボニルアルキル基1個が置換したもの(例えば、メトキシカルボニルメチルアミノ基、エトキシカルボニルプロピルアミノ基など)が挙げられる。カルボキシアルキルアミノ基としては、アミノ基に上記のカルボキシアルキル基が1個置換したもの(例えば、カルボキシメチルアミノ基、カルボキシエチルアミノ基など)が挙げられる。アルコキシカルボニルアミノ基としては、アミノ基に上記のアルコキシカルボニル基1個が置換したもの(例えば、メトキシカルボニルアミノ基、tert-ブトキシカルボニルアミノ基など)が挙げられる。アルコキシカルボニルアミノアルキル基としては、上記のアルキル基に上記のアルコキシカルボニルアミノ基1個が置換したもの(例えば、メトキシカルボニルアミノメチル基、tert-ブトキシカルボニルアミノエチル基など)が挙げられる。アルキル基上に置換基を有してもよいN-アルキルカルバモイル基は、ヒドロキシ基、アミノ基、 $N-C_1-C_6$ アルキルアミノ基、アミジノ基、ハロゲン原子、カルボキシル基、シアノ基、カルバモイル基、 C_1-C_6 アルコキシ基、 C_1-C_6 アルカノイル基、 C_1-C_6 アルカノイルアミノ基、 C_1-C_6 アルキルスルホニルアミノ基等で置換基されていてもよい直鎖状、分枝状もしくは環状の C_1-C_6 アルキル基で置換されたカルバモイル基を示し、例えば、N-メチルカルバモイル基、N-エチルカルバモイル基、N-イソプロピルカルバモイル基、N-シクロプロピルカルバモイル基、N-(2-ヒドロキシエチル)カルバモイル基、N-(2-フルオロエチル)カルバモイル基、N-(2-シアノエチル)カルバモイル基、N-(2-メトキシエチル)カルバモイル基、N-カルボキシメチルカルバモイル基、N-(2-アミノエチル)カルバモイル基、N-(2-アミジノエチル)カルバモイル基などを挙げることができる。アルキル基上に置換基を有してもよいN, N-ジアルキルカルバモイル基とは、ヒドロキシ

基、アミノ基、 $N-C_1-C_6$ アルキルアミノ基、アミジノ基、ハロゲン原子、カルボキシル基、シアノ基、カルバモイル基、 C_1-C_6 アルコキシ基、 C_1-C_6 アルカノイル基、 C_1-C_6 アルカノイルアミノ基、 C_1-C_6 アルキルスルホニルアミノ基等で置換基されていてもよい直鎖状、分枝状もしくは環状の C_1-C_6 アルキル基2個で置換されたカルバモイル基を示し、例えば、 N ， N -ジメチルカルバモイル基、 N ， N -ジエチルカルバモイル基、 N -エチル- N -メチルカルバモイル基、 N -イソプロピル- N -メチルカルバモイル基、 N -(2-ヒドロキシエチル)- N -メチルカルバモイル基、 N ， N -ビス(2-ヒドロキシエチル)カルバモイル基、 N ， N -ビス(2-フルオロエチル)カルバモイル基、 N -(2-シアノエチル)- N -メチルカルバモイル基、 N -(2-メトキシエチル)- N -メチルカルバモイル基、 N -カルボキシメチル- N -メチルカルバモイル基、 N ， N -ビス(2-アミノエチル)カルバモイル基などを挙げることができる。アルキル基上に置換基を有してもよい N -アルキルカルバモイルアルキル基としては、上述のアルキル基上に置換基を有してもよい N -アルキルカルバモイル基が直鎖状もしくは分枝状の C_1-C_6 アルキル基に置換したもの(例えば、 N -メチルカルバモイルメチル基、 N -(2-ヒドロキシエチル)カルバモイルメチル基など)が挙げられる。アルキル基上に置換基を有してもよい N ， N -ジアルキルカルバモイルアルキル基としては、上述のアルキル基上に置換基を有してもよい N ， N -ジアルキルカルバモイル基が直鎖状もしくは分枝状の C_1-C_6 アルキル基に置換したもの(例えば、 N ， N -ジメチルカルバモイルメチル基、 N -(2-ヒドロキシエチル)- N -メチルカルバモイルメチル基など)が挙げられる。

置換基を有してもよい3～6員の含窒素複素環カルボニル基は、飽和または不飽和の含窒素複素環とカルボニル基から構成される基で、含窒素複素環とは少なくとも1～3個の窒素原子を含み、さらに酸素原子もしくはイオウ原子を含んでもよい3～6員の複素環を意味し、その複素環にはヒドロキシ基、ハロゲン原

子、アミノ基、 C_1-C_6 アルキル基等の置換基があってもよく、具体的には、アジリジニルカルボニル基、アゼチジニルカルボニル基、3-ヒドロキシアゼチジニルカルボニル基、3-メトキシアゼチジニルカルボニル基、ピロリジニルカルボニル基、3-ヒドロキシピロリジニルカルボニル基、3-フルオロピロリジニルカルボニル基、ピペリジニルカルボニル基、ピペラジニルカルボニル基、モルホリニルカルボニル基等を挙げることができる。

置換基を有してもよい3～6員の含窒素複素環カルボニルアルキル基としては、上記の置換基を有してもよい3～6員の含窒素複素環カルボニル基1個が上記の C_1-C_6 アルキル基に置換したもの（例えば、アゼチジニルカルボニルメチル基、ピロリジニルカルボニルエチル基など）が挙げられる。

置換基を有してもよい3～6員の含窒素複素環カルボニルオキシアルキル基としては、上記の置換基を有してもよい3～6員の含窒素複素環カルボニル基と酸素原子から構成される3～6員の含窒素複素環カルボニルオキシ基1個が上記の C_1-C_6 アルキル基に置換したもの（例えば、ピペリジニルカルボニルオキシエチル基、モルホリニルカルボニルオキシメチル基など）が挙げられる。

カルバモイルアルキル基としては、カルバモイル基1個が上記の C_1-C_6 アルキル基に置換したもの（例えば、カルバモイルメチル基、カルバモイルエチル基など）が挙げられる。

カルバモイルオキシアルキル基としては、カルバモイル基と酸素原子から構成されるカルバモイルオキシ基1個が上記の C_1-C_6 アルキル基に置換したもの（例えば、カルバモイルオキシメチル基、カルバモイルオキシエチル基など）が挙げられる。

N-アルキルカルバモイルオキシアルキル基としては、上記のアルキル基上に置換基を有してもよいN-アルキルカルバモイル基と酸素原子から構成されるN-アルキルカルバモイルオキシ基1個が上記の C_1-C_6 アルキル基に置換したもの（例えば、N-メチルカルバモイルオキシメチル基、N-メチルカルバモイル

オキシエチル基など)が挙げられる。

N, N-ジアルキルカルバモイルオキシアルキル基としては、上記のアルキル基上に置換基を有してもよいN, N-ジアルキルカルバモイル基と酸素原子から構成されるN, N-ジアルキルカルバモイルオキシ基1個が上記のC₁-C₆アルキル基に置換したもの(例えば、N, N-ジメチルカルバモイルオキシメチル基、N-エチル-N-メチルカルバモイルオキシエチル基など)が挙げられる。

アルキルスルホニルアミノ基としては、上記のC₁-C₆アルキル基を有するアルキルスルホニル基1個がアミノ基に置換したもの(例えば、メチルスルホニルアミノ基、イソプロピルスルホニルアミノ基など)が挙げられる。

アリールスルホニルアミノ基としては、上記のアリール基を有するアリールスルホニル基1個がアミノ基に置換したもの(例えば、フェニルスルホニルアミノ基、ナフチルスルホニルアミノ基など)が挙げられる。

アルキルスルホニルアミノアルキル基としては、上記のC₁-C₆アルキル基に上記のC₁-C₆アルキルスルホニルアミノ基1個が置換したもの(例えば、メチルスルホニルアミノメチル基、メチルスルホニルアミノエチル基など)が挙げられる。

アリールスルホニルアミノアルキル基としては、上記のC₁-C₆アルキル基に上記のアリールスルホニルアミノ基1個が置換したもの(例えば、フェニルスルホニルアミノメチル基、ナフチルスルホニルアミノエチル基など)が挙げられる。

アルキルスルホニルアミノカルボニル基としては、上記のC₁-C₆アルキルスルホニルアミノ基とカルボニル基から構成される基(例えば、メチルスルホニルアミノカルボニル基、イソプロピルスルホニルアミノカルボニル基など)が挙げられる。

アリールスルホニルアミノカルボニル基としては、上記のアリールスルホニルアミノ基とカルボニル基から構成される基(例えば、フェニルスルホニルアミノ

カルボニル基、ナフチルスルホニルアミノカルボニル基など）が挙げられる。

アルキルスルホニルアミノカルボニルアルキル基としては、上記の C_1-C_6 アルキルスルホニルアミノカルボニル基が上記の C_1-C_6 アルキル基に置換したもの（例えば、メチルスルホニルアミノカルボニルメチル基、イソプロピルスルホニルアミノカルボニルメチル基など）が挙げられる。

アリールスルホニルアミノカルボニルアルキル基としては、上記のアリールスルホニルアミノカルボニル基が上記の C_1-C_6 アルキル基に置換したもの（例えば、フェニルスルホニルアミノカルボニルメチル基、ナフチルスルホニルアミノカルボニルメチル基など）が挙げられる。

アシルオキシ基は、上記のアシル基と酸素原子から構成される基（例えば、ホルミルオキシ基、アセチルオキシ基など）を意味する。

アシルオキシアルキル基としては、上記の C_1-C_6 アルキル基に上記のアシルオキシ基が置換したもの（例えば、ホルミルオキシメチル基、アセチルオキシメチル基など）が挙げられる。

アラルキルオキシ基としては、上記のアリール基が上記のアルコキシ基に置換した基（例えば、ベンジルオキシ基、ナフチルメトキシ基など）が挙げられる。

カルボキシアルキルオキシ基としては、上記のアルコキシ基にカルボキシ基が置換したもの（例えば、カルボキシメトキシ基、カルボキシエトキシ基など）が挙げられる。

アルキレン基としては、炭素数1～5の直鎖状または分枝状のアルキレン基を意味し、例えば、メチレン基、エチレン基、プロピレン基などが挙げられる。

アルケニレン基としては、二重結合を1個を有する炭素数2～5のアルケニレン基であり、例えば、ビニレン基、プロペニレン基などが挙げられる。アルキレンジオキシ基としては、例えば、メチレンジオキシ基、エチレンジオキシ基、プロピレンジオキシ基等の炭素数1～5のものが挙げられる。

カルボニルジオキシ基は、 $-O-C(=O)-O-$ で示される基である。な

お、上記の説明において、置換位置は特に限定されない。

これらの R^9 および R^{10} で示される置換基のうち、水素原子、水酸基、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ハロゲン原子、ハロゲンアルキル基、アミノ基、ヒドロキシイミノ基、アルコキシイミノ基、アミノアルキル基、N-アルキルアミノアルキル基、N, N-ジアルキルアミノアルキル基、アシル基、アシルアルキル基、置換基を有してもよいアシルアミノ基、アシルアミノアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、ヒドロキシアルキル基、カルボキシ基、カルボキシアルキル基、アルコキシカルボニル基、アルコキシカルボニルアルキル基、アルコキシカルボニルアミノ基、アルコキシカルボニルアミノアルキル基、カルバモイル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN-アルキルカルバモイル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN, N-ジアルキルカルバモイル基、N-アルケニルカルバモイル基、N-アルケニルカルバモイルアルキル基、N-アルケニル-N-アルキルカルバモイル基、N-アルケニル-N-アルキルカルバモイルアルキル基、N-アルコキシカルバモイル基、N-アルキル-N-アルコキシカルバモイル基、N-アルコキシカルバモイルアルキル基、N-アルキル-N-アルコキシカルバモイルアルキル基、1~3個のアルキル基で置換されていてもよいカルバゾイル基、アルキルスルホニル基、アルキルスルホニルアルキル基、置換基を有してもよい3~6員の含窒素複素環カルボニル基、置換基を有してもよい3~6員の含窒素複素環カルボニルオキシアルキル基、カルバモイルアルキル基、カルバモイルオキシアルキル基、N-アルキルカルバモイルオキシアルキル基、N, N-ジアルキルカルバモイルオキシアルキル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN-アルキルカルバモイルアルキル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN, N-ジアルキルカルバモイルアルキル基、アルキルスルホニルアミノ基、アルキルスルホニルアミノアルキル基、オキソ基、アシルオキシ基、アシルオキシアルキル基等が好ましく、また R^9 と R^{10} が一緒になったアルキレン基、アルケニレン基、アルキレンジオキシ基、カルボニルジオ

キシ基等が好ましい。

R⁹およびR¹⁰は、R⁹が水素原子であり、R¹⁰が上述の好ましい基として挙げた置換基である場合が好ましい。その場合のR¹⁰としてより好ましい基は、水素原子、水酸基、アルキル基、ハロゲン原子、ヒドロキシイミノ基、N-アルキルアミノアルキル基、N, N-ジアルキルアミノアルキル基、アシル基、置換基を有してもよいアシルアミノ基、アシルアミノアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、ヒドロキシアルキル基、カルボキシ基、アルコキシカルボニル基、アルコキシカルボニルアルキル基、アルコキシカルボニルアミノ基、カルバモイル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN-アルキルカルバモイル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN, N-ジアルキルカルバモイル基、N-アルケニルカルバモイル基、N-アルケニルカルバモイルアルキル基、N-アルケニル-N-アルキルカルバモイル基、N-アルケニル-N-アルキルカルバモイルアルキル基、N-アルコキシカルバモイル基、N-アルキル-N-アルコキシカルバモイル基、N-アルキル-N-アルコキシカルバモイルアルキル基、1～3個のアルキル基で置換されていてもよいカルバゾイル基、アルキルスルホニル基、アルキルスルホニルアルキル基、置換基を有してもよい3～6員の含窒素複素環カルボニル基、置換基を有してもよい3～6員の含窒素複素環カルボニルオキシアルキル基、カルバモイルアルキル基、N, N-ジアルキルカルバモイルオキシアルキル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN-アルキルカルバモイルアルキル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN, N-ジアルキルカルバモイルアルキル基、アルキルスルホニルアミノ基、アルキルスルホニルアミノアルキル基、アシルオキシ基等が挙げられる。

さらに、これらの基のうち、R¹⁰として特に好ましい基としては、水素原子、水酸基、アルキル基、N, N-ジアルキルアミノアルキル基、置換基を有してもよいアシルアミノ基、アシルアミノアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシカルボニル基、アルコキシカルボニ

ルアミノ基、カルバモイル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN-アルキルカルバモイル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN, N-ジアルキルカルバモイル基、N-アルケニルカルバモイル基、N-アルケニルカルバモイルアルキル基、N-アルケニル-N-アルキルカルバモイル基、N-アルケニル-N-アルキルカルバモイルアルキル基、N-アルキル-N-アルコキシカルバモイル基、1~3個のアルキル基で置換されていてもよいカルバゾイル基、アルキルスルホニル基、アルキルスルホニルアルキル基、置換基を有してもよい3~6員の含窒素複素環カルボニル基、N, N-ジアルキルカルバモイルオキシアルキル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN-アルキルカルバモイルアルキル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN, N-ジアルキルカルバモイルアルキル基、アルキルスルホニルアミノ基、アルキルスルホニルアミノアルキル基、アシルオキシ基等を挙げることができる。

R⁹およびR¹⁰の好ましい具体的な置換基の例としては、水素原子、水酸基、メチル基、エチル基、イソプロピル基、N, N-ジメチルアミノメチル基、N, N-ジメチルアミノエチル基、N, N-ジエチルアミノメチル基、アセチルアミノ基、メトキシアセチルアミノ基、アセチルアミノメチル基、アセチルアミノエチル基、メトキシ基、エトキシ基、メトキシメチル基、メトキシエチル基、ヒドロキシメチル基、2-ヒドロキシエチル基、1-ヒドロキシー-1-メチルエチル基、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、メトキシカルボニルアミノ基、エトキシカルボニルアミノ基、N-アリルカルバモイル基、N-アリルカルバモイルメチル基、N-アリル-N-メチルカルバモイル基、N-アリル-N-メチルカルバモイルメチル基、N-メトキシ-N-メチルカルバモイル基、N, N-ジメチルカルバゾイル基、N, N, N'-トリメチルカルバゾイル基、メタンスルホニル基、メタンスルホニルメチル基、エタンスルホニルメチル基、N-メチルカルバモイル基、N-エチルカルバモイル基、N-プロピルカルバモイル基、N-イソプロピルカルバモイル基、N-tert-ブチルカルバモイル基、

N-シクロプロピルカルバモイル基、N-シクロプロピルメチルカルバモイル基、N-(1-エトキシカルボニルシクロプロピル)カルバモイル基、N-(2-ヒドロキシエチル)カルバモイル基、N-(2-フルオロエチル)カルバモイル基、N-(2-メトキシエチル)カルバモイル基、N-(カルボキシメチル)カルバモイル基、N-(2-アミノエチル)カルバモイル基、N-(2-アミノエチル)カルバモイル基、N,N-ジメチルカルバモイル基、N,N-ジエチルカルバモイル基、N-エチル-N-メチルカルバモイル基、N-イソプロピル-N-メチルカルバモイル基、N-メチル-N-プロピルカルバモイル基、N-(2-ヒドロキシエチル)-N-メチルカルバモイル基、N-(2-フルオロエチル)-N-メチルカルバモイル基、N,N-ビス(2-ヒドロキシエチル)カルバモイル基、N,N-ビス(2-フルオロエチル)カルバモイル基、N-(2-メトキシエチル)-N-メチルカルバモイル基、N-カルボキシメチル-N-メチルカルバモイル基、N,N-ビス(2-アミノエチル)カルバモイル基、アゼチジノカルボニル基、3-メトキシアゼチジノカルボニル基、3-ヒドロキシアゼチジノカルボニル基、ピロリジノカルボニル基、3-ヒドロキシピロリジノカルボニル基、3-フルオロピロリジノカルボニル基、3,4-ジメトキシピロリジノカルボニル基、ピペリジノカルボニル基、ピペラジノカルボニル基、モルホリノカルボニル基、N-メチルカルバモイルメチル基、N-メチルカルバモイルエチル基、N-エチルカルバモイルメチル基、N-(2-フルオロエチル)カルバモイルメチル基、N-(2-メトキシエチル)カルバモイルメチル基、N,N-ジメチルカルバモイルメチル基、N,N-ジメチルカルバモイルエチル基、N-(2-フルオロエチル)-N-メチルカルバモイルメチル基、N-(2-メトキシエチル)-N-メチルカルバモイルメチル基、N,N-ジメチルカルバモイルオキシメチル基、2-(N-エチル-N-メチルカルバモイルオキシ)エチル基、メチルスルホニルアミノ基、エチルスルホニルアミノ基、メチルスルホニルアミノメチル基、メチルスルホニルアミノエチル基等を挙げることができ

る。前述のように、 R^9 および R^{10} は、 R^9 が水素原子であり、 R^{10} が上述の具体的な置換基等である場合が好ましい。ただし、 R^9 および R^{10} は、これらの具体的な置換基に何ら限定されるものではない。

基 T^1 は、カルボニル基またはスルホニル基であるが、基 Q^1 が2環性または3環性の縮合炭化水素基、または2環性または3環性の縮合複素環式基であり、基 Q^2 が単結合の場合、基 T^1 としてはカルボニル基が好ましい。

R^1 および R^2 は、各々独立して水素原子、水酸基、アルキル基またはアルコキシ基を示すが、好ましくは水素原子またはアルキル基であり、水素原子がより好ましい。

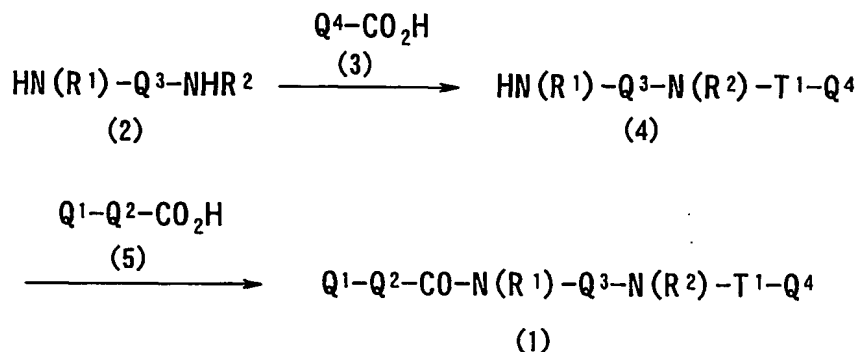
本発明の一般式(1)で表される化合物には、立体異性体あるいは不斉炭素原子に由来する光学異性体が存在することもあるが、これらの立体異性体、光学異性体及びこれらの混合物のいずれも本発明に含まれる。

本発明の一般式(1)で表される化合物の塩としては、医薬的に許容し得る塩であれば特に限定されないが、具体的には、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、燐酸塩、硝酸塩および硫酸塩等の鉱酸塩類、安息香酸塩、メタンスルホン酸塩、2-ヒドロキシエタンスルホン酸塩およびp-トルエンスルホン酸塩等の有機スルホン酸塩類、並びに酢酸塩、プロパン酸塩、シュウ酸塩、マロン酸塩、コハク酸塩、グルタル酸塩、アジピン酸塩、酒石酸塩、マレイン酸塩、リンゴ酸塩およびマンデル酸塩等の有機カルボン酸塩類等を挙げることができる。また、一般式(1)で表される化合物が酸性基を有する場合には、アルカリ金属イオンまたはアルカリ土類金属イオンの塩となってもよい。溶媒和物としては、医薬的に許容し得るものであれば特に限定されないが、具体的には、水和物、エタノール和物等を挙げることができる。また、一般式(1)中に窒素原子が存在する場合にはN-オキシド体となってもよい。

以下に、本発明のエチレンジアミン誘導体(1)の製造方法について説明する。

〔製造方法 1〕

一般式 (1) で表されるエチレンジアミン誘導体、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN-オキシドは、例えば下記の方法で製造することができる。



(式中におけるQ¹、Q²、Q³、Q⁴、R¹およびR²は前記と同じものを示し、T¹はカルボニル基を示す。)

カルボン酸 (3) を混合酸無水物、酸ハロゲン化物または活性エステル等に誘導し、ジアミン (2) と反応させることにより化合物 (4) を製造し、得られた化合物 (4) にカルボン酸 (5) を同様な条件で反応させることにより、本発明の化合物 (1) を製造することができる。上記の各工程の反応においては、ペプチド合成に通常使用される反応試薬や条件を準用すればよい。上記の混合酸無水物は、例えばクロロギ酸エチル、クロロギ酸イソブチル等のクロロギ酸エステル類を塩基存在下にカルボン酸 (3) と反応させれば製造できる。酸ハロゲン化物は、カルボン酸 (3) を塩化チオニル、オキザリルクロリド等の酸ハロゲン化物で処理することにより製造できる。活性エステルには各種のものがあるが、例えばp-ニトロフェノール等のフェノール類、N-ヒドロキシベンゾトリアゾールあるいはN-ヒドロキシスクシンイミドなどとカルボン酸 (3) をN, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミドあるいはN-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩などの縮合剤を用いて反応させれば製造でき

る。また、活性エステルは、カルボン酸（３）とペンタフルオロフェニル トリフルオロアセテートなどとの反応、カルボン酸（３）と１－ベンゾトリアゾリル オキシトリピロリジノホスホニウム ヘキサフルオロホスファイトとの反応、カルボン酸（３）とシアノホスホン酸ジエチルとの反応（塩入法）、カルボン酸（３）とトリフェニルホスフィンおよび２，２’－ジピリジルジスルフィドとの反応（向山法）などによっても製造することができる。その様にして得たカルボン酸（３）の混合酸無水物、酸ハロゲン化物または活性エステルをジアミン（２）と適当な塩基存在下に不活性の溶媒中で－７８℃～１５０℃で反応させることにより化合物（４）を製造することができる。得られた化合物（４）にカルボン酸（５）の混合酸無水物、酸ハロゲン化物または活性エステルを同様な条件で反応させることにより本発明の化合物（１）を製造することができる。化合物（４）とカルボン酸（５）との反応における試薬や反応条件は、ジアミン（２）とカルボン酸（３）との反応における試薬や反応条件と同様である。

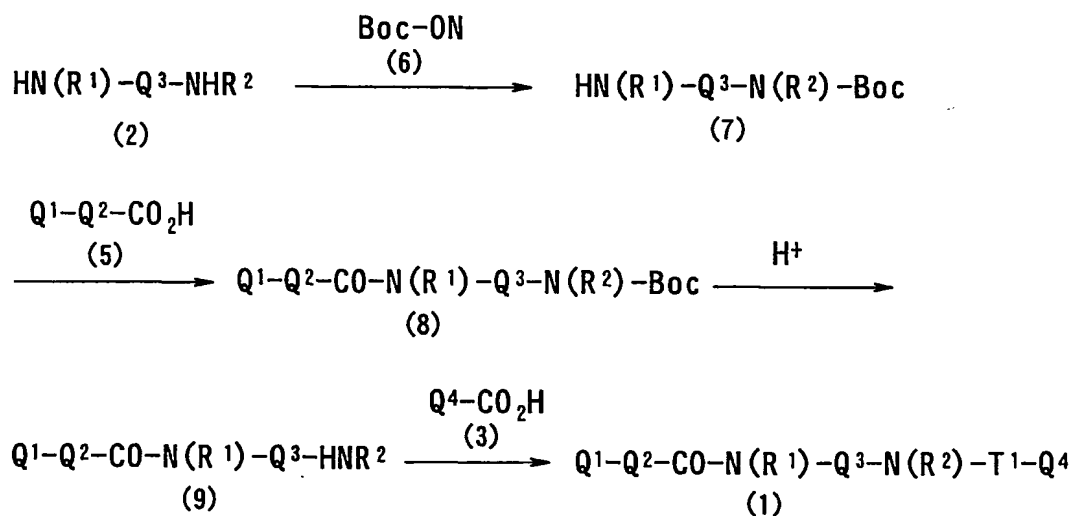
上記の各工程に用いる具体的な塩基としては、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、ナトリウムエトキシド、カリウムブトキシド、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水素化ナトリウム、水素化カリウムのようなアルカリ金属もしくはアルカリ土類金属の炭酸塩、アルカリ金属アルコキシド、アルカリ金属水酸化物もしくは水素化物、またはｎ－ブチルリチウムのようなアルキルリチウム、リチウムジイソプロピルアミドのようなジアルキルアミノリチウムに代表される有機金属塩基、リチウムビス（トリメチルシリル）アミドのようなビスシリルアミンの有機金属塩基、またはピリジン、２，６－ルチジン、コリジン、４－ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミン、Ｎ－メチルモルホリン、ジイソプロピルエチルアミン、ジアザビスクロ〔５．４．０〕ウンデケー７－エン（DBU）のような有機塩基などを挙げることができる。

本反応に用いる不活性の溶媒としては、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素などのハロゲン化アルキル系溶媒、テトラヒドロフラン、１，２－ジメト

キシエタン、ジオキサンなどのエーテル系溶媒、ベンゼン、トルエンなどの芳香族系溶媒、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリジン-2-オンなどのアミド系溶媒が挙げられ、これらに加えて、場合によってはジメチルスルホキシド、スルホランなどのスルホキシド系溶媒、アセトン、メチルエチルケトンなどのケトン系溶媒などを使用することも可能である。

[製造方法2]

本発明の化合物(1)は、下記の方法でも製造することができる。



[式中における Q^1 、 Q^2 、 Q^3 、 Q^4 、 R^1 および R^2 は前記と同じものを示し、 T^1 はカルボニル基を示し、Bocはtert-ブトキシカルボニル基を示し、Boc-ONは2-(tert-ブトキシカルボニルオキシイミノ)-2-フェニルアセトニトリルを示す。]

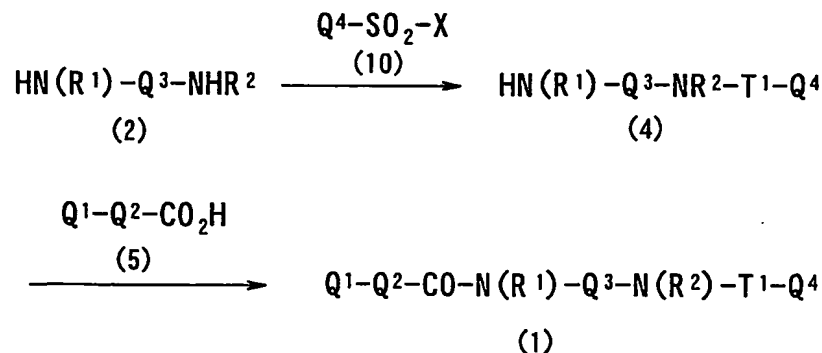
上記のように、ジアミン(2)をBoc-ON(6)で処理し、2つのアミノ基の一方をtert-ブトキシカルボニル基で保護した化合物(7)を製造し、得られた(7)にカルボン酸(5)を反応させて化合物(8)を製造し、続いて酸で処理して化合物(9)とした後、カルボン酸(3)と反応させることにより

本発明の化合物（１）を製造することができる。化合物（７）の製造条件は、ジクロロメタン等の溶媒中でトリエチルアミン存在下に -10°C ～ 40°C で反応させることにより製造することができる。化合物（７）とカルボン酸（５）の混合酸無水物、酸ハロゲン化物または活性エステルを製造方法１で述べた試薬や反応条件で反応させることにより化合物（８）を製造することができる。得られた化合物（８）を -20°C ～ 70°C でトリフルオロ酢酸等により処理してアミン（９）を製造することができる。得られたアミン（９）とカルボン酸（３）との反応では、製造方法１で述べた試薬や条件と同様なものを用いればよい。

ところで、化合物（７）のtert-ブトキシカルボニル基は、他のアミノ基の保護基に代えることも可能である。その場合には、試薬（６）も他の試薬に代えて、それに応じた反応条件等を用いる必要がある。他のアミノ基の保護基としては、通常のアシル型保護基、すなわちアセチル基等のアルカノイル基、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基等のアルコキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、パラメトキシベンジルオキシカルボニル基、パラ（またはオルト）ニトロベンジルオキシカルボニル基等のアリールメトキシカルボニル基、ベンジル基、トリフェニルメチル基等のアリールメチル基、ベンゾイル基等のアロイル基、または2, 4-ジニトロベンゼンスルホニル基、オルトニトロベンゼンスルホニル基等のアリールスルホニル基を挙げることができる。これらの保護基は、アミノ基を保護する化合物の性質等に応じて取捨選択すればよく、それらの保護基の切断に際してもその保護基に応じた試薬や条件を選択すればよい。

〔製造方法３〕

本発明の化合物（１）は、ジアミン（２）をスルホン酸ハロゲン化物（１０）と反応させることにより製造することができる。

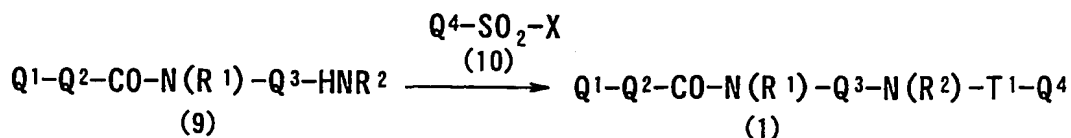


(式中における Q^1 、 Q^2 、 Q^3 、 Q^4 、 R^1 および R^2 は前記と同じものを示し、 T^1 はスルホニル基を示し、 X はハロゲン原子を示す。)

ジアミン(2)とスルホン酸ハロゲン化物(10)を不活性溶媒中トリエチルアミン等の塩基存在下に $-10^\circ\text{C} \sim 30^\circ\text{C}$ で反応させることにより化合物(4)を製造することができる。不活性溶媒や塩基は製造方法1で述べたものから適宜選択して使用すればよい。得られた(4)を製造方法1で述べた試薬や条件を使用してカルボン酸(5)と縮合させることにより本発明の化合物(1)を製造することができる。なお、スルホン酸ハロゲン化物(10)は、適当な塩基存在下に公知の方法(WO 96/10022、WO 00/09480)またはそれに準ずる方法により合成することができる。

[製造方法4]

また、本発明の化合物(1)は、下記の方法でも製造することができる。



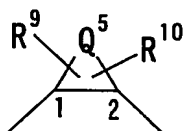
(式中における Q^1 、 Q^2 、 Q^3 、 Q^4 、 R^1 、 R^2 および X は前記と同じものを示し、 T^1 はスルホニル基を示す。)

すなわち、アミン(9)をスルホン酸ハロゲン化物(10)と $-10^\circ\text{C} \sim$

30℃で不活性溶媒中で塩基存在下に反応させることにより化合物(1)を製造することができる。不活性溶媒や塩基は製造方法1で述べたものから適宜選択して使用すればよい。

[製造方法5]

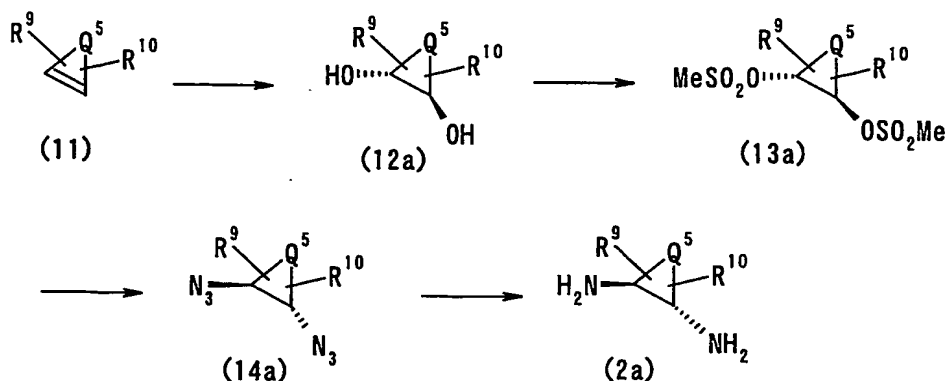
本発明の化合物(1)には、 Q^3 の部分が下記の基である場合、



(基中、 R^9 、 R^{10} 及び Q^5 は前記と同じものを示し、1および2の数字は位置を示す。)

1位と2位との関係が、トランス型とシス型の幾何異性体が存在する。以下に、シスおよびトランスの Q^3 の部分を含む化合物(1)の製造法について説明する。

<トランス体の製造法>



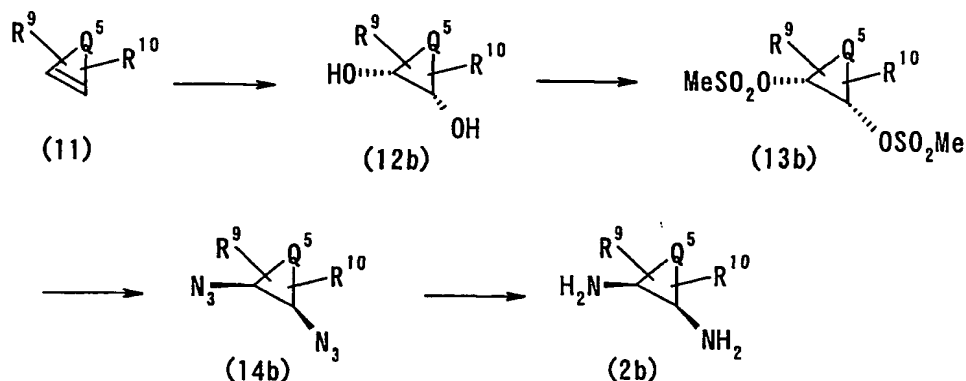
(式中、 Q^5 、 R^9 および R^{10} は前記と同じものを示す。)

環状アルケン(11)からトランスジオール(12a)の製造例としては、例えばシクロヘキセンからトランスシクロヘキサジオールへの変換

(Organic Synthesis, 1955年, III巻, 217頁) などが知られている。また、トランスジオール(12a)からトランスジアミン(2a)の製造例として、トランスシクロペンタンジオールからトランスシクロペンタンジアミンへの変換(WO98/30574)などが報告されている。これらの報告に準じて、環状アルケン(11)からトランスジオール(2a)を製造することができる。

上記の方法で製造したトランスジオール(2a)は、上述の製造方法1~4の方法で、トランスの化合物(1)に導くことができる。

<シス体の製造法>



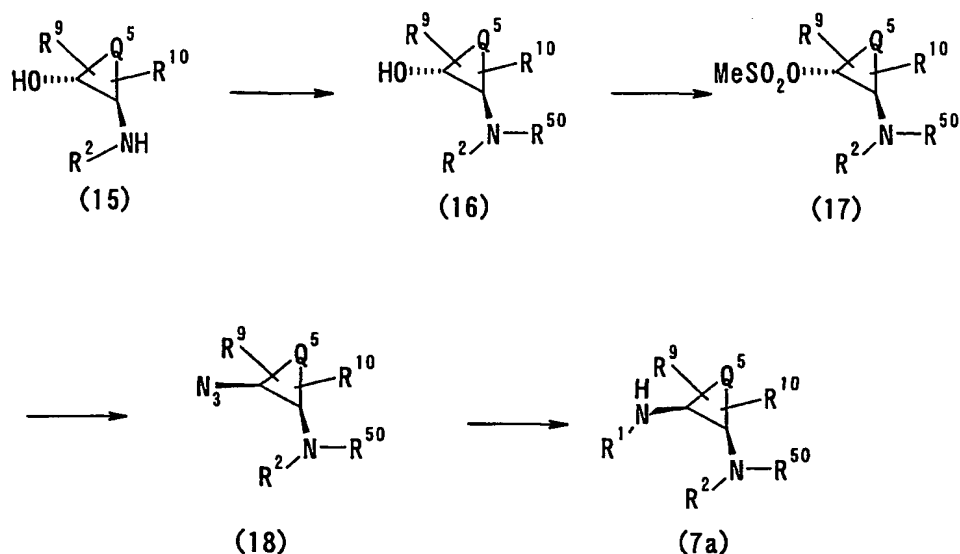
(式中、 Q^5 、 R^9 および R^{10} は前記と同じものを示す。)

環状アルケン(11)からシスジオール(12b)の製造例としては、シクロヘキセンからシスシクロヘキサジオールへの変換(J. Org. Chem., 1998年, 63巻, 6094頁)などが知られている。また、シスジオール(12b)からシスジアミン(2b)の製造例として、シスシクロペンタンジオールからシスシクロペンタンジアミンへの変換(WO98/30574)などが報告されている。これらの報告に準じて、シスジアミン(2b)を製造することができる。

上記の方法で製造したシス-ジアミン (2b) は、上述の製造方法 1～4 の方法で、シスの化合物 (1) に導くことができる。

[製造方法 6]

上述のように、本発明の化合物 (1) には、 Q^3 の部分でトランス型とシス型である場合があり幾何異性体が存在するが、さらにそれぞれに光学異性体が存在し得る。以下に、光学活性体の製造法について説明する。



(式中、 Q^5 、 R^1 、 R^2 、 R^9 および R^{10} は前記と同じものを示し、 R^{50} はアミノ基の保護基を示す。)

光学活性体の 1, 2-トランス型のアミノアルコール誘導体 (15) の製法に関しては、例えばシクロペンテンオキシドから光学活性体の 1, 2-トランス-2-アミノシクロペンタノールの製法あるいはシクロヘキセンオキシドから光学活性体の 1, 2-トランス-2-アミノシクロヘキサノールの製法が知られている (Tetrahedron: Asymmetry, 1996年, 7巻, 843頁; J. Org. Chem., 1985年, 50巻, 4154頁; J. Med.

Chem., 1998年, 41巻, 38頁)。このような既知の方法、あるいはその方法を応用することにより製造される光学活性体のアミノアルコール誘導体(15)のアミノ基を適当な保護試薬と反応させて化合物(16)を製造することができる。化合物(16)中のR⁵⁰に相当する保護基としては、通常のアシル型保護基のなかでもメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基等のアルコキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、パラメトキシベンジルオキシカルボニル基、パラ(またはオルト)ニトロベンジルオキシカルボニル基等のアリールメトキシカルボニル基、2,4-ジニトロベンゼンスルホニル基、オルトニトロベンゼンスルホニル基等のアリールスルホニル基が好ましい。例えば、tert-ブトキシカルボニル基で保護する場合には、アミノアルコール誘導体(15)を不活性溶媒中、-78℃~50℃で、ジ-tert-ブチルジカルボネートと反応させることで化合物(16)を製造することができる。不活性溶媒は、製造方法1で述べたものから適宜選択して使用すればよい。

化合物(16)を不活性溶媒中、塩基存在下に-78℃~50℃でメタンスルホニルクロリドと反応させることにより化合物(17)を製造することができる。不活性溶媒は、製造方法1で述べたものから適宜選択して使用すればよい。塩基としては、ピリジン、2,6-ルチジン、コリジン、4-ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミン、N-メチルモルホリン、ジイソプロピルエチルアミン、ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン(DBU)のような有機塩基などがより好ましい。

化合物(17)を適当な溶媒中、-10℃~150℃でアジ化ナトリウムと反応させることで化合物(18)を製造することができる。溶媒としては、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリジン-2-オン等のアミド系溶媒、メタノール、エタノールなどのアルコール系溶媒、テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン、ジオキサン等のエーテル

系溶媒、トルエン等のベンゼン系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素等のハロゲン化炭素、アセトン、ジメチルスルホキシドやそれらの溶媒と水の混合溶媒などが適当である。

アジド誘導体(18)を化合物(7a)に変換する方法は、パラジウム系触媒、ラネーニッケル触媒あるいは白金触媒を用いて水素添加する方法、水素化リチウムアルミニウム、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素亜鉛などの還元剤を用いる反応、塩化ニッケルまたは塩化コバルトの存在下に亜鉛を用いる反応、トリフェニルホスフィンを用いる反応など多数の方法があり、化合物の性質に応じて適した反応条件を選択すればよい。例えば、アジド誘導体(18)を適当な溶媒中、1~20%のパラジウム炭素を触媒として-10℃~70℃の温度で水素添加して化合物(7a)を製造することができる。水素圧は大気圧以上に上げることが可能である。溶媒としては、メタノール、エタノールなどのアルコール系溶媒、テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン、ジオキサンなどのエーテル系溶媒、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリジン-2-オン等のアミド系溶媒、酢酸エチルなどのエステル系溶媒、酢酸、塩酸、水またはそれらの混合溶媒などが適当である。

上記の方法で製造した光学活性のアミン(7a)は、上述の製造方法2に従って光学活性の化合物(1)に導くことができる。また、光学活性のアミン(7a)から得られた光学活性体(1)の対掌体(1)についても同様の方法で製造することができる。

さらに、光学活性の化合物(1)はラセミ体(1)を光学活性担体からなるカラムで分離して製造する方法もある。また、ラセミ体(1)を製造する中間体(2)、(4)、(7)、(8)または(9)を光学活性担体からなるカラムで分離して、光学活性の(2)、(4)、(7)、(8)または(9)を単離し、続いて製造方法1~4に従って光学活性の化合物(1)を製造することも可能である。光学活性の(1)、(2)、(4)、(7)、(8)または(9)を単離

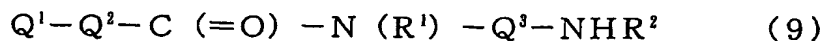
する方法としては、光学活性のカルボン酸との塩を分別結晶化する方法、あるいは逆に光学活性の塩基との塩を分別結晶化する方法も可能である。

また、上述の製造方法 1～4 で用いられている下記のアミン (4)



(式中、 R^1 、 R^2 、 Q^3 、 Q^4 および T^1 は、前記と同じものを示す。)

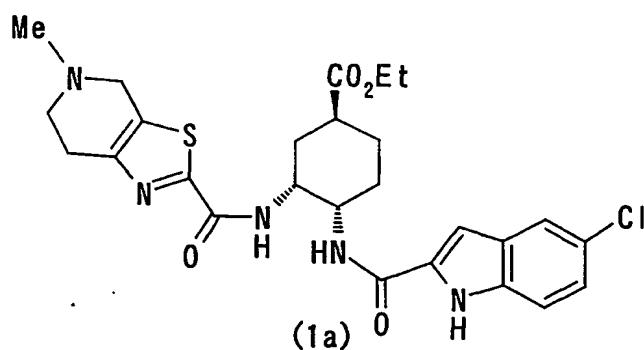
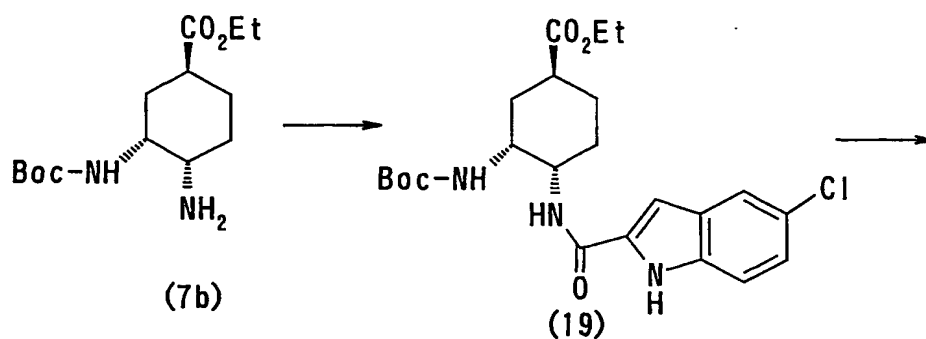
または、下記のアミン (9)



(式中、 R^1 、 R^2 、 Q^1 、 Q^2 および Q^3 は、前記と同じものを示す。) は、本発明中の化合物 (1) を製造する中間体という観点から、有用な化合物である。

さらに、光学活性なアミン (7 a) も有用な中間体である。中でも下記のアミン (7 b) は、上述の製造方法 2 に従って、例えば下記のような光学活性な化合物 (1 a) などに導くことができる。化合物 (1 a) は、その化合物のシクロヘキサン環上のエステル基を変換することにより、さらにカルボキシル基やアミド基等を有する誘導体に通ずることができる。

さらに、光学活性なアミン (7 a) も有用な中間体である。中でも下記のアミン (7 b) は、上述の製造方法 2 に従って、例えば下記のような光学活性な化合物 (1 a) などに導くことができる。化合物 (1 a) は、その化合物のシクロヘキサン環上のエステル基を変換することにより、さらにカルボキシル基やアミド基等を有する誘導体に通ずることができる。

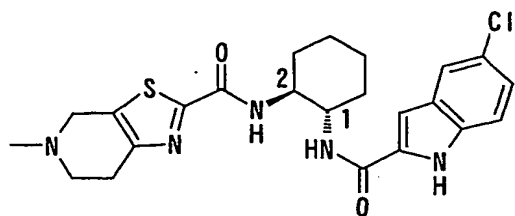


(式中、Bocは、前記と同じものを示す。)

以下に、本発明のエチレンジアミン誘導体の具体的な製造方法およびF X a阻害作用について説明する。

実施例

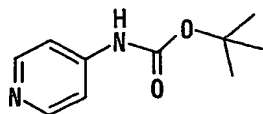
本実施例においては、本発明のエチレンジアミン誘導体を置換アルカンジアミンとして命名する。例えば、下記の化合物は、



(±) - trans - N¹ - [(5 - クロロインドール - 2 - イル) カルボニ

ル] -N²- [(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] -1, 2-シクロヘキサンジアミンと命名する。

[参考例1] 4-[(tert-ブトキシカルボニル) アミノ] ピリジン

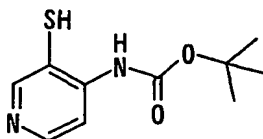


4-アミノピリジン (10 g) をテトラヒドロフラン (500 ml) に溶解し、ジ-tert-ブチルジカルボナート (25.5 g) を加え室温で10分攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、析出した固体をヘキサンで洗浄し標題化合物を無色固体 (16.9 g) として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.53 (9H, s), 6.86 (1H, br. s), 7.30 (2H, dd, J=1.5, 4.9 Hz), 8.44 (2H, dd, J=1.5, 4.9 Hz).

MS (FAB) m/z: 195 (M+H)⁺.

[参考例2] 4-[(tert-ブトキシカルボニル) アミノ] -3-メルカプトピリジン



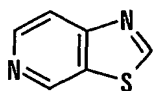
4-[(tert-ブトキシカルボニル) アミノ]ピリジン (61.6 g) をテトラヒドロフラン (2000 ml) に溶解し、-78℃で10分間攪拌した。反応液にn-ブチルリチウム (1.59規定ヘキサン溶液, 500 ml) を滴下し10分攪拌した後、氷冷下で2時間攪拌した。反応液を-78℃まで冷却した後、硫黄粉末 (12.2 g) を加え室温まで昇温し1時間攪拌した。反応液に水 (1000 ml) を加え分液した。水層に3規定塩酸を加え、pHを3~4に調

整した後、ジクロロメタンを加え分液した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン：メタノール＝50：1）により精製し、標題化合物（33.2 g）を淡黄色泡状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.52 (9H, s), 7.89 (1H, d, $J=6.4\text{ Hz}$), 7.99 (1H, d, $J=6.4\text{ Hz}$), 8.20 (1H, s), 9.91 (1H, br. s).

MS (FAB) m/z : 227 ($M+H$) $^+$.

[参考例3] チアゾロ[5, 4-c]ピリジン

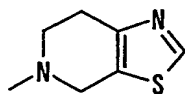


4-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-3-メルカプトピリジン (33.2 g) をぎ酸 (250 ml) に溶解し、3日間加熱還流した。反応液を減圧下濃縮し、残さに5規定水酸化カリウム水溶液 (100 ml) とエーテルを加え分液した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン：メタノール＝25：1）により精製し、標題化合物 (9.03 g) を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.05 (1H, d, $J=5.4\text{ Hz}$), 8.70 (1H, d, $J=5.4\text{ Hz}$), 9.23 (1H, s), 9.34 (1H, s).

MS (FAB) m/z : 137 ($M+H$) $^+$.

[参考例4] 5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン



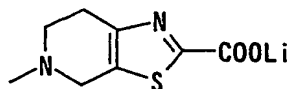
チアゾロ[5, 4-c]ピリジン (1.61 g) をN, N-ジメチルホルムア

ミド (50 ml) に溶解させ、よう化メチル (1.50 ml) を加えた後、80℃で4時間加熱攪拌させた。反応液を減圧下濃縮し、残さをメタノール (100 ml) に溶解し水素化ホウ素ナトリウム (1.53 g) を加え室温で1時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残さに飽和炭酸カリウム水溶液とエーテルを加え分液した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した後、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン:メタノール=25:1) により精製し、標題化合物 (1.28 g) を淡黄色油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.52 (3H, s), 2.83 (2H, t, $J=5.9\text{ Hz}$), 2.98 (2H, t, $J=5.9\text{ Hz}$), 3.70 (2H, s), 8.63 (1H, s).

MS (FAB) m/z : 155 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[参考例5] 5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボン酸 リチウム塩



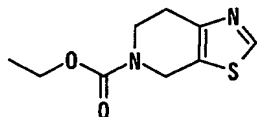
5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン (6.43 g) を無水テトラヒドロフラン (200 ml) に溶解し、-78℃で*n*-ブチルリチウム (1.47 規定ヘキサン溶液, 34.0 ml) を滴下し40分攪拌した。反応液に-78℃で炭酸ガスを1時間吹き込んだ後、室温まで昇温させ、反応液を減圧下濃縮し標題化合物 (9.42 g) を淡褐色泡状固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.37 (3H, s), 2.64-2.77 (4H, m), 3.54 (2H, s).

MS (FAB) m/z : 199 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[参考例6] 5-エトキシカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ

[5, 4-c] ピリジン

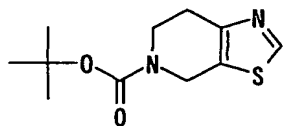


五硫化二磷 (500 g) を氷冷下でホルムアミド (3000 ml) に懸濁し、一晚攪拌した。反応液に水とジエチルエーテルを加え分液操作をおこなった。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去し黄色油状物質を得た。これをn-ブタノール (350 ml) に溶解し、文献記載の方法 (Tetrahedron, 1983年, 39巻, 3767頁) により合成した3-クロロ-1-エトキシカルボニルピペリジン-4-オン (150 g) を加えた後、100℃で2.5時間攪拌した。反応液をセライトろ過し、濾液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水でそれぞれ洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン～酢酸エチル：ヘキサン=1：2) により精製し、標題化合物 (79.0 g) を褐色油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.30 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 2.96 (2H, br. s), 3.82 (2H, br. s), 4.19 (2H, q, $J=7.3\text{ Hz}$), 4.73 (2H, br. s) 8.68 (1H, s).

MS (FAB) m/z : 213 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[参考例7] 5-tert-ブトキシカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン



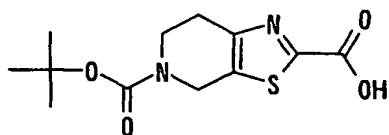
5-エトキシカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン (33.5 g) に3.5規定水酸化ナトリウム水溶液 (250

m l) を加え一晩加熱環流させた。反応液を室温まで冷却した後、氷冷下でジ-tert-ブチルジカルボナート (103 g) を加え、室温で一晩攪拌させた。反応液に3規定塩酸を加えpHを1~2に調節した後、ジクロロメタンを加え分液操作をおこなった。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下濃縮後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン=1:2) により精製し、標題化合物 (21.1 g) を淡褐色油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.49 (9H, s), 2.94 (2H, br. s), 3.76 (2H, br. s), 4.68 (2H, s), 8.67 (1H, s).

MS (FAB) m/z : 241 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[参考例8] 5-tert-ブトキシカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボン酸



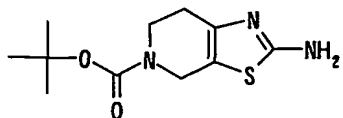
5-tert-ブトキシカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン (845 mg) を無水テトラヒドロフラン (20 ml) に溶解し、 -78°C でn-ブチルリチウムの (1.65規定ヘキサン溶液, 2.13 ml) を滴下し、氷冷下で30分攪拌した。反応液に -78°C で炭酸ガスを1時間吹き込んだ後、室温まで昇温した。反応液に5規定水酸化ナトリウム水溶液とジエチルエーテルを加え分液操作をおこない、水層に6規定塩酸を加えpHを1~2に調節した。ジクロロメタンを加え分液操作をおこない、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し標題化合物 (562 mg) を淡黄色泡状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.50 (9H, s), 3.00 (2H, b

r. s), 3.78 (2H, br. s), 4.74 (2H, br. s).

MS (FAB) m/z : 241 ($M+H$)⁺.

[参考例9] 2-アミノ-5-tert-ブトキシカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン

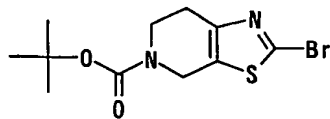


1-tert-ブトキシカルボニル-4-ピペリドン (40.0 g) をシクロヘキサン (80 ml) に溶解し、p-トルエンスルホン酸 1 水和物 (191 mg)、ピロリジン (17.6 ml) を加え、ディーンスターク装置により脱水させながら 2 時間加熱還流した。反応液を減圧下濃縮した後、残さをメタノール (60 ml) に溶解し硫黄粉末 (6.42 g) を加えた。氷冷下でシアナミド (8.44 g) のメタノール溶液 (10 ml) をゆっくり滴下し室温で 5 時間攪拌した。析出した固体を濾取し、標題化合物 (31.0 g) を淡黄色固体として得た。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ : 1.41 (9H, s), 2.40–2.46 (2H, m), 3.57 (2H, t, $J=5.6$ Hz), 4.29 (2H, s), 6.79 (2H, s).

MS (EI) m/z : 255 (M^+).

[参考例10] 2-ブロモ-5-tert-ブトキシカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン



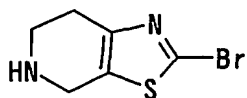
臭化第二銅 (1.05 g) をN, N-ジメチルホルムアミドに懸濁し、亜硝酸tert-ブチル (0.696 ml) を加えた。氷冷下で 2-アミノ-5-

tert-ブトキシカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン (1.00 g) を加えた後、反応液を 40℃ で 30 分加熱攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 5) により精製し、標題化合物 (568 mg) を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.48 (9H, s), 2.85 (2H, br. s), 3.72 (2H, t, $J=5.6\text{ Hz}$), 4.56 (2H, br. s).

MS (FAB) m/z : 319 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

[参考例 11] 2-ブロモ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン トリフルオロ酢酸塩

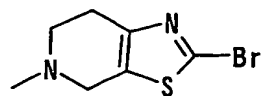


2-ブロモ-5-tert-ブトキシカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン (890 mg) をジクロロメタン (2 ml) に溶解しトリフルオロ酢酸 (15 ml) を加え室温で 1 分攪拌した。反応液を減圧下濃縮し残さにジエチルエーテルを加え、析出した固体を濾取し、標題化合物 (867 mg) を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.98 (2H, t, $J=6.1\text{ Hz}$), 3.72 (2H, t, $J=6.1\text{ Hz}$), 4.35 (2H, s), 9.53 (2H, br. s).

MS (FAB) m/z : 219 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

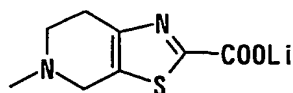
[参考例 12] 2-ブロモ-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン



2-ブロモ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン
トリフルオロ酢酸塩 (422mg) をジクロロメタン (10ml) に懸濁しトリ
エチルアミン (0.356ml) を加え室温で15分攪拌した。反応液に酢酸
(0.216ml)、ホルムアルデヒド水溶液 (35%溶液, 0.202ml)
を加え室温で2分攪拌した。反応液にトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム
(428mg) を加え、室温で1時間攪拌した。反応液に1規定水酸化ナトリウ
ム水溶液 (10ml) を加え分液操作をおこなった。有機層を無水硫酸ナトリウ
ムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラ
フィー (ジクロロメタン:メタノール=100:1) により精製し、標題化合物
(286mg) を淡褐色油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.49 (3H, s), 2.79 (2H, t, $J=5.8\text{Hz}$), 2.88-2.93 (2H, m), 3.58 (2H, s).
 MS (FAB) m/z : 233 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

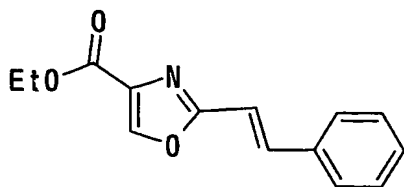
[参考例13] 5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボン酸 リチウム塩



2-ブロモ-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン (531mg) を無水ジエチルエーテル (20ml) に溶解し、-78℃でn-ブチルリチウム (1.54規定ヘキサン溶液, 1.63ml) を滴下し氷冷下で30分攪拌した。反応液に-78℃で炭酸ガスを1時間吹き込んだ後、室温まで昇温した。反応液を減圧下濃縮し標題化合物 (523mg) を淡褐色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.37 (3H, s), 2.64-2.77 (4H, m), 3.54 (2H, s).
 MS (FAB) m/z : 199 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

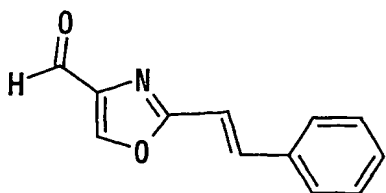
[参考例 14] 4-エトキシカルボニル-2-(trans-スチリル) オキサゾール



Panekらの報告(J. Org. Chem., 1996年, 61巻, 6496頁)に従い合成した。けい皮酸アミド(10.0g)のテトラヒドロフラン(250ml)溶液に室温にて炭酸水素ナトリウム(22.8g)および、プロモピルビン酸エチル(10.5ml)を加え、48時間加熱還流した。反応混液を室温まで放冷し、セライト濾過後、減圧下濃縮し残渣を得た。この残渣のテトラヒドロフラン(30ml)溶液に0℃にて無水トリフルオロ酢酸(30ml)を加え、徐々に室温まで昇温した。63時間攪拌後、反応混液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(500ml)および酢酸エチル(150ml)を加え分液し、水層を酢酸エチル(150ml)で抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水(150ml)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=5:1→3:1)を用いて精製し標題化合物(10.9g)を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.41 (3H, t, $J=7.0\text{ Hz}$), 4.42 (2H, q, $J=7.0\text{ Hz}$), 6.96 (1H, d, $J=16.6\text{ Hz}$), 7.30-7.40 (3H, m), 7.53 (2H, d, $J=6.8\text{ Hz}$), 7.63 (1H, d, $J=16.6\text{ Hz}$), 8.20 (1H, s).

[参考例 15] 4-ホルミル-2-(trans-スチリル) オキサゾール



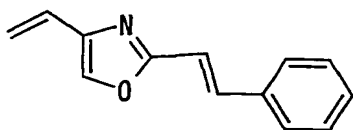
4-エトキシカルボニル-2-(trans-スチリル)オキサゾール

(8.57 g) のジクロロメタン (80 ml) 溶液に、 -78°C にて水素化ジイソブチルアルミニウム (1.0 規定ヘキサン溶液, 66 ml) を滴下した。15 分攪拌後、メタノール (11 ml) を滴下し 1 時間で室温まで昇温した。反応混液をセライト濾過し、得られたペースト状物質を酢酸エチル (200 ml) および飽和塩化アンモニウム水溶液 (200 ml) に溶解し、分液後、水層をジクロロメタン (2 x 100 ml) で抽出した。有機層を合わせて、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (100 ml) および飽和食塩水 (100 ml) で洗浄し、セライト濾過時の濾液と合わせ無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン：酢酸エチル = 5 : 1 → ジクロロメタン：メタノール = 10 : 1) を用いて精製し、標題化合物 (5.86 g) を無色針状結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 6.96 (1H, d, $J = 16.6 \text{ Hz}$), 7.35–7.45 (3H, m), 7.56 (2H, d, $J = 6.4 \text{ Hz}$), 7.67 (1H, d, $J = 16.6 \text{ Hz}$), 8.26 (1H, s), 9.98 (1H, s).

MS (FAB) m/z : 200 ($\text{M} + \text{H}$) $^{+}$.

[参考例 16] 2-(trans-スチリル)-4-ビニルオキサゾール

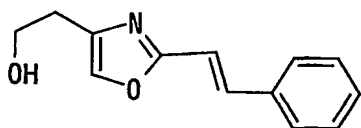


臭化(メチル)トリフェニルホスホニウム (8.16 g) のテトラヒドロフラ

ン（80ml）溶液に、0℃にてn-ブチルリチウム（1.54規定ヘキサン溶液、14.2ml）を滴下し室温で30分攪拌した。反応混液を再び0℃に冷却し、4-ホルミル-2-（trans-スチリル）オキサゾール（3.64g）のテトラヒドロフラン（20ml）溶液を加え、室温に昇温した。2時間攪拌後、水（200ml）および酢酸エチル（100ml）を加え分液し、水層を酢酸エチル（50ml）で抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水（100ml）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝4：1→3：1）を用いて精製し、淡黄色オイルとして標題化合物（2.84g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 5.33 (1H, dd, $J=1.5, 10.7$ Hz), 5.98 (1H, dd, $J=1.5, 17.6$ Hz), 6.56 (1H, dd, $J=10.7, 17.6$ Hz), 6.95 (1H, d, $J=16.6$ Hz), 7.31–7.42 (3H, m), 7.49–7.56 (4H, m).
 MS (FAB) m/z : 198 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

〔参考例17〕 4-（2-ヒドロキシエチル）-2-（trans-スチリル）オキサゾール



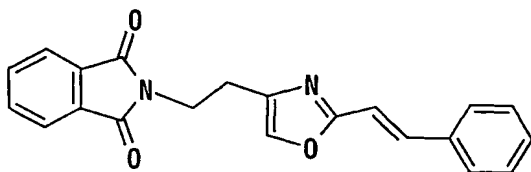
2-（trans-スチリル）-4-ビニルオキサゾール（13.0g）のテトラヒドロフラン（500ml）溶液に、0℃にて、9-ボラビシクロ[3.3.1]ノナン（0.5規定テトラヒドロフラン溶液、158ml）を加え、室温で15時間攪拌した。反応混液に0℃にて、水（10ml）、3N-水酸化ナトリウム水溶液（80ml）および過酸化水素水（80ml）を順次滴下し、室温にて6時間攪拌した。反応混液に水（600ml）および酢酸エチル（200ml）を加え分液後、水層を酢酸エチル（200ml）で抽出した。有機層を合

わせて飽和食塩水（200ml）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝2：1→酢酸エチルのみ）を用いて精製し、標題化合物（14.1g）を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.69 (1H, br. s), 2.80 (2H, t, $J=5.6\text{Hz}$), 3.90–3.97 (2H, m), 6.91 (1H, d, $J=16.6\text{Hz}$), 7.30–7.42 (4H, m), 7.43–7.56 (3H, m).

MS (FAB) m/z : 216 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[参考例18] N-[2-[2-(trans-スチリル)オキサゾール-4-イル]エチル]フタルイミド

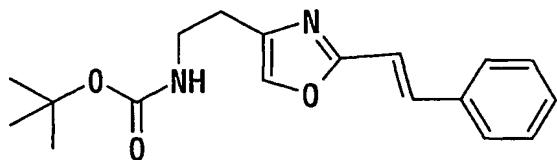


4-(2-ヒドロキシエチル)-2-(trans-スチリル)オキサゾール (292mg) のテトラヒドロフラン (15ml) 溶液にフタルイミド (200mg)、トリフェニルホスフィン (357mg) およびアゾジカルボン酸ジエチル (0.214ml) を室温にて加え、4時間攪拌した。反応混液の溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝3：1）を用いて精製し、標題化合物 (447mg) を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.98 (2H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 4.03 (2H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 6.88 (1H, d, $J=16.6\text{Hz}$), 7.28–7.45 (5H, m), 7.48 (2H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 7.71 (2H, dd, $J=2.9, 5.4\text{Hz}$), 7.84 (2H, dd, $J=2.9, 5.4\text{Hz}$).

MS (FAB) m/z : 345 (M+H)⁺.

[参考例19] 4-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)エチル]-
2-(trans-スチリル)オキサゾール

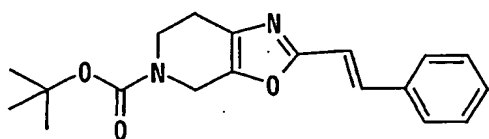


N-[2-[2-(trans-スチリル)オキサゾール-4-イル]エチル]フタルイミド (6.40 g) のエタノール (150 ml) 溶液にヒドラジン・1水和物 (1.50 ml) を室温にて加え、1時間攪拌後、再びヒドラジン・1水和物 (0.500 ml) を室温にて加え、2時間攪拌した。反応混液にジクロロメタン (150 ml)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (150 ml) およびジ-tert-ブチルジカルボナート (13.4 g) を室温にて加えた。30分攪拌後分液し、水層をジクロロメタン (50 ml) で抽出した。有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=2:1→1:1) を用いて精製し、標題化合物 (5.06 g) を無色固体として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.45 (9H, s), 2.75 (2H, t, J=6.6 Hz), 3.46 (2H, dt, J=5.9, 6.6 Hz), 4.92 (1H, br. s), 6.91 (1H, d, J=16.6 Hz), 7.29-7.45 (4H, m), 7.48 (1H, d, J=16.6 Hz), 7.52 (2H, d, J=7.3 Hz).

MS (FAB) m/z : 315 (M+H)⁺, 259 (M-isobutene+H)⁺, 315 (M-Boc+H)⁺.

[参考例20] 5-(tert-ブトキシカルボニル)-2-(trans-スチリル)-4,5,6,7-テトラヒドロオキサゾロ[5,4-c]ピリジン

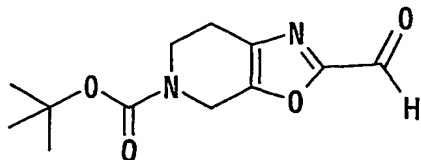


4-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)エチル]-2-(trans-スチリル)オキサゾール(190mg)のトルエン(15ml)溶液にパラホルムアルデヒド(54.5mg)およびp-トルエンスルホン酸(7.2mg)を室温にて加えた。1時間加熱還流した後、放冷し、反応混液に酢酸エチル(15ml)および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(15ml)を加え分液した。水層を酢酸エチル(10ml)で抽出した後、有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=3:1→2:1)を用いて精製し、標題化合物(153mg)を無色油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.50 (9H, s), 2.67 (2H, br. s), 3.73 (2H, br. s), 4.55 (2H, s), 6.90 (1H, d, $J=16.1\text{Hz}$), 7.29-7.42 (3H, m), 7.46 (1H, d, $J=16.1\text{Hz}$), 7.52 (2H, d, $J=7.3\text{Hz}$).

MS (FAB) m/z : 327 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 271 ($\text{M}-\text{isobutene}+\text{H}$) $^+$, 227 ($\text{M}-\text{Boc}+\text{H}$) $^+$.

[参考例21] 5-(tert-ブトキシカルボニル)-2-(trans-スチリル)-4,5,6,7-テトラヒドロオキサゾロ[5,4-c]ピリジン

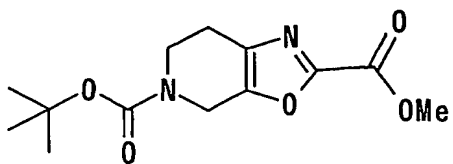


5-(tert-ブトキシカルボニル)-2-(trans-スチリル)-4,5,6,7-テトラヒドロオキサゾロ[5,4-c]ピリジン(803mg)のテトラヒドロフラン(16ml)溶液にアセトン(8.0ml)、水

(4.01)、N-メチルモルホリンオキシド (577mg) および四酸化オスミウム (0.039M, 3.20ml) を室温にて加え、終夜攪拌した。反応混液に酢酸エチル (50ml) および10%チオ硫酸ナトリウム水溶液 (50ml) を加え分液後、水層を酢酸エチル (30ml) で抽出した。有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残さのテトラヒドロフラン (16ml) 溶液にメタノール (8.0ml)、水 (8.0ml)、およびメタ過ヨウ素酸ナトリウム (790mg) を室温にて加えた。3時間攪拌後、反応混液に酢酸エチル (30ml) および水 (50ml) を加え分液し、水層を酢酸エチル (20ml) で抽出した。有機層を合わせて飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (50ml) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=4:1→2:1) を用いて精製し、標題化合物 (234mg) を無色非晶質として得た。このアルデヒドは不安定であったため、直ちに次反応に用いた。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.49 (9H, s), 2.77 (2H, br. s), 3.77 (2H, br. s), 4.62 (2H, s), 9.70 (1H, s).

[参考例22] 5-(tert-ブトキシカルボニル)-2-ホルミル-4,5,6,7-テトラヒドロオキサゾロ[5,4-c]ピリジン



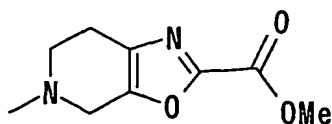
5-(tert-ブトキシカルボニル)-2-ホルミル-4,5,6,7-テトラヒドロオキサゾロ[5,4-c]ピリジン (225mg) のメタノール (9.0ml) 溶液にシアン化ナトリウム (220mg) および二酸化マンガン (780mg) を室温にて加え、30分攪拌後、酢酸エチルを用いてセライト濾過をした。濾液を水 (50ml) および飽和食塩水 (50ml) で洗浄し、無水

硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝3：2→1：1）を用いて精製し、標題化合物（120mg）を無色非晶質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.49 (9H, s), 2.73 (2H, br. s), 3.74 (2H, br. s), 4.01 (3H, s), 4.59 (2H, s).

MS (FAB) m/z : 283 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[参考例23] 2-メトキシカルボニル-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロオキサゾロ[5, 4-c]ピリジン



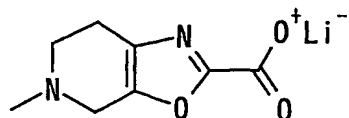
5-(tert-ブトキシカルボニル)-2-メトキシカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロオキサゾロ[5, 4-c]ピリジン(500mg)のジクロロメタン(15ml)溶液にトリフルオロ酢酸(15ml)を室温にて加え10分攪拌した。反応混液を減圧下濃縮し、得られた残渣にジクロロメタン(20ml)、トリエチルアミン(0.495ml)、酢酸(205ml)、ホルマリン(0.230ml)およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(570mg)を室温にて加えた。15分間攪拌後、反応混液にジクロロメタン(20ml)および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(50ml)を加え分液後、水層をジクロロメタン(3x20ml)で抽出した。有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝20：1→10：1）を用いて精製し、標題化合物(257mg)を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.52 (3H, s), 2.72-2.78 (2H, m), 2.78-2.83 (2H, m), 3.61 (2H, t, J =

1. 7 Hz), 4.00 (3H, s).

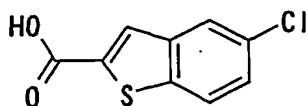
MS (FAB) m/z : 197 ($M+H$)⁺, 165 ($M-OCH_3$)⁺.

[参考例24] 5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロオキサゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボン酸 リチウム塩



2-メトキシカルボニル-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロオキサゾロ [5, 4-c] ピリジン (800mg) のテトラヒドロフラン (24ml) 溶液に水 (6.0ml) および水酸化リチウム (99.7mg) を室温にて加え 10分攪拌した。反応混液を減圧下濃縮し、標題化合物 (825mg) を得た。
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2.37 (3H, s), 2.47 (2H, t, J=5.6Hz), 2.64 (2H, t, J=5.6Hz), 3.43 (2H, s).

[参考例25] 5-クロロベンゾ [b] チオフェン-2-カルボン酸



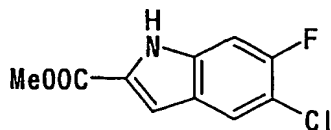
5-クロロベンゾ [b] チオフェン (2.53g) を乾燥エーテル (40ml) に溶解し、容器内をアルゴン置換した後、-78℃に冷却した。ここに *tert*-ブチルリチウム (1.54規定ヘキサン溶液、9.74ml) を滴下し、同温で延べ1時間攪拌した。その後0℃に昇温し、1.5時間攪拌した。再び反応液を-78℃に冷却し、容器内に二酸化炭素を吹き込みながら1.5時間攪拌した。室温に戻し、0.3規定の塩酸水溶液 (100ml) と酢酸エチルを加えて分液した。有機層を分離し、溶媒を減圧下濃縮後、残さにエーテルを加え、生じた沈殿を濾取し、標題化合物 (2.67g) を無色固体として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 7.53 (1H, dd, J=8.5, 2.

2 Hz), 8.07–8.11 (3H, m), 13.65 (1H, br. s).

MS (FAB) m/z : 213 ($M+H$)⁺.

【参考例26】 5-クロロ-6-フルオロインドール-2-カルボン酸 メチルエステル

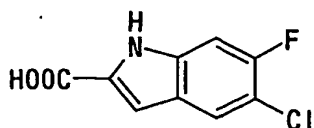


3-クロロ-4-フルオロ- α -アジドケイ皮酸 メチル (特開平7-149723) (1.85 g) とキシレン (140 ml) の混合物を還流下で1時間加熱後、溶媒を留去した。残さシリカゲルクロマトグラフィー (ジクロロメタン) で精製し、標題化合物 (491 mg) を無色粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 3.95 (3H, s), 7.13–7.15 (1H, m), 7.20 (1H, dd, $J=9.3, 0.49$ Hz), 7.71 (1H, d, $J=7.3$ Hz), 8.93 (1H, br. s).

MS (FAB) m/z : 227 (M^+).

【参考例27】 5-クロロ-6-フルオロインドール-2-カルボン酸



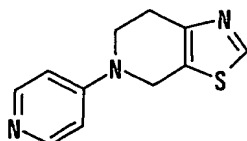
5-クロロ-6-フルオロインドール-2-カルボン酸 メチルエステル (461 mg) をテトラヒドロフラン (15 ml)、メタノール (10 ml) および水 (10 ml) の混合溶媒に溶解させ、室温で水酸化リチウム (283 mg) を加えて4時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、残渣に1規定塩酸を加えて弱酸性にして得られた粉末を濾取、乾燥して、標題化合物 (422 mg) を無色粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 7.08–7.10 (1H, m), 7.34

(1H, d, $J=9.5\text{ Hz}$), 7.88 (1H, d, $J=7.6\text{ Hz}$), 12.04 (1H, s), 13.16 (1H, s).

MS (FAB) m/z : 213 (M^+).

[参考例28] 5-(4-ピリジル)-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ
[5,4-c]ピリジン



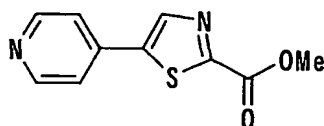
5-(tert-ブトキシカルボニル)-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン (5.00 g) のジクロロメタン (25 ml) 溶液にトリフルオロ酢酸 (25 ml) を室温にて加えた。10分間攪拌後、反応液を減圧下濃縮した。残さに4-ブロモピリジン (5.20 g)、N,N-ジメチルホルムアミド (30 ml)、およびトリエチルアミン (15.5 ml) 溶液を室温にて加え、150℃で2日間攪拌した後、室温まで放冷した。生じた無色沈殿を濾別し、濾液を減圧下濃縮後、ジクロロメタン (50 ml) および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (100 ml) を加え、水層を食塩で飽和させた。分液後、水層をジクロロメタン (5 x 30 ml) で抽出した。有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン:メタノール=20:1→8:1) を用いて精製し、標題化合物 (2.97 g) を褐色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.07 (2H, t, $J=5.9\text{ Hz}$), 3.81 (2H, t, $J=5.9\text{ Hz}$), 4.61 (2H, s), 6.74 (2H, t, $J=6.5\text{ Hz}$), 8.30 (2H, t, $J=6.5\text{ Hz}$), 8.70 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 218 ($M+H$) $^+$.

[参考例29] 5-(4-ピリジル)チアゾール-2-カルボン酸 メチルエス

テル

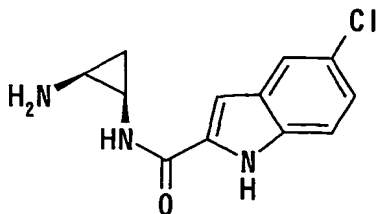


5-(4-ピリジル)チアゾール-2-カルボン酸 リチウム塩 (632 mg) のメタノール溶液 (5.0 ml) に 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 1 水和物 (805 mg) および 1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩 (1.71 g) を室温にて加えた。4日間攪拌後、反応液を減圧下濃縮し、残さにジクロロメタン (20 ml)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (100 ml)、および水 (100 ml) を加え、分液後、水層をジクロロメタン (2 x 20 ml) で抽出した。有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン：アセトン=5:1→2:1) を用いて精製し、表題化合物 (353 mg) を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.05 (3H, s), 7.51 (2H, d, $J=6.1\text{ Hz}$), 8.32 (1H, s), 8.71 (2H, d, $J=6.1\text{ Hz}$).

MS (ESI) m/z : 221 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[参考例30] (±)-cis-N-[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]-1,2-シクロプロパンジアミン



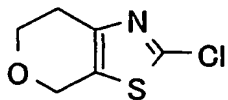
cis-1,2-シクロプロパンジアミン 塩酸塩 (J. Med. Chem., 1998年, 41巻, 4723-4732頁) (405 mg) およ

び5-クロロインドール-2-カルボン酸 (546mg) のN, N-ジメチルホルムアミド (10ml) 溶液に1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物 (377mg)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩 (642mg)、およびジイソプロピルエチルアミン (1.95ml) を室温にて加え、50時間攪拌した。反応混液を減圧下濃縮後、ジクロロメタン (50ml) および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (200ml) を加え、析出した無色固体を濾別した。濾液を分液し、水層をジクロロメタンで抽出した。有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し、残さを得た。得られた残さをシリカゲルを担体に用いた中圧フラッシュカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン:メタノール=100:7→10:1) で精製し、標題化合物 (110mg) を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 0.44 (1H, dd, $J=10.7, 4.4\text{Hz}$), 1.11 (1H, dd, $J=14.0, 7.4\text{Hz}$), 2.63-2.70 (1H, m), 3.07-3.16 (1H, m), 6.77 (1H, s), 6.97 (1H, br. s), 7.23 (1H, dd, $J=8.9, 1.8\text{Hz}$), 7.36 (1H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 7.60 (1H, s), 9.32 (1H, s).

MS (FAB) m/z : 250 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[参考例31] 2-クロロ-6, 7-ジヒドロ-4H-ピラノ [4, 3-d] チアゾール



1) テトラヒドロ-4H-ピラン-4-オン (5.0g) をシクロヘキサン (20ml) に溶解し、ピロリジン (4.35ml)、p-トルエンスルホン酸 1水和物 (48mg) を加えディーンスターク装置で水を除去しながら70分間加熱還流した。反応液を室温まで冷却し、溶媒をデカントし、溶媒を減圧下濃縮

した。残さをメタノール（15 ml）に溶解し、水冷下に硫黄粉末（1.60 g）を加え、さらに15分後にシアノアミド（2.10 g）のメタノール溶液（10 ml）を20分で滴下し3日間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン：メタノール＝20：1→10：1→4：1）で分離し、2-アミノ-6,7-ジヒドロ-4H-ピラノ[4,3-d]チアゾール（3.97 g）を茶褐色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.66–2.70 (2H, m), 3.97 (2H, t, $J=5.6\text{ Hz}$), 4.63 (2H, s), 4.94 (2H, br. s).

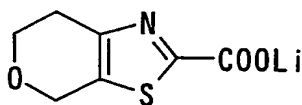
MS (FAB) m/z : 157 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

2) 塩化銅(II) (4.10 g) をアセトニトリル (50 ml) に溶解し、水冷下に亜硝酸tert-ブチル (3.93 g) を一度に加えた。10分後、上記の反応で得られた化合物 (3.97 g) を約1時間で加え、室温で1時間攪拌した。ついで、反応液を65℃に加熱し2時間攪拌を続けた。反応液にシリカゲル (20 g) を加えた後、溶媒を減圧下留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝3：1）に付し、標題化合物 (1.78 g) を黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.85–2.89 (2H, m), 4.02 (2H, t, $J=5.6\text{ Hz}$), 4.73 (2H, s).

MS (FAB) m/z : 175 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[参考例32] 6,7-ジヒドロ-4H-ピラノ[4,3-d]チアゾール-2-カルボン酸 リチウム塩



1) 2-クロロ-6,7-ジヒドロ-4H-ピラノ[4,3,d]チアゾール

(1.78 g) をメタノール (30 ml) に溶解し、10%パラジウム炭素 (300 mg)、酢酸ナトリウム (830 mg) を加え5気圧の水素気流下5日間攪拌した。触媒をろ去後溶媒を濃縮し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=2:1) に付し、6,7-ジヒドロ-4H-ピラノ [4,3-d] チアゾール (1.14 g) を無色油状物として得た。

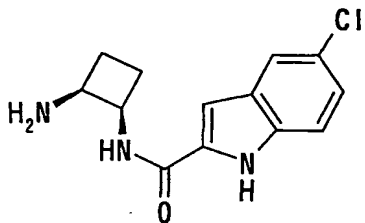
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.97–3.01 (2H, m), 4.04 (2H, t, $J=5.6\text{ Hz}$), 4.87 (2H, s), 8.69 (1H, s).

MS (FAB) m/z : 142 ($\text{M}+\text{H}^+$).

2) 上記の生成物 (1.14 g) をジエチルエーテル (30 ml) に溶解して -78°C に冷却後、1.6規定ブチルリチウム (6.6 ml) を加え攪拌した。20分後、炭酸ガスを15分間バブリングした。反応液を室温まで戻し、減圧下濃縮して標題化合物 (1.65 g) を無色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.83 (2H, t, $J=5.6\text{ Hz}$), 3.92 (2H, t, $J=5.6\text{ Hz}$), 4.73 (2H, s).

[参考例33] (±)-cis-N-[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]-1,2-シクロブタンジアミン



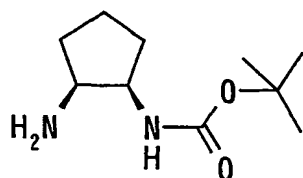
参考例30と同様の方法で、cis-1,2-シクロブタンジアミン 塩酸塩 (J. Am. Chem. Soc., 1942年, 64巻, 2696–2700頁) から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.55–2.20 (4H, m), 3.52–3.62 (1H, m), 4.35–4.50 (1H, m), 7.16 (1

H, dd, $J=8.7, 2.1$ Hz), 7.19 (1H, s), 7.42 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 7.70 (1H, d, $J=2.1$ Hz), 8.36 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 11.77 (1H, br. s).

MS (ESI) m/z : 264 ($M+H$)⁺.

[参考例34] (±)-cis-N-tert-ブトキシカルボニル-1,2-シクロペンタンジアミン

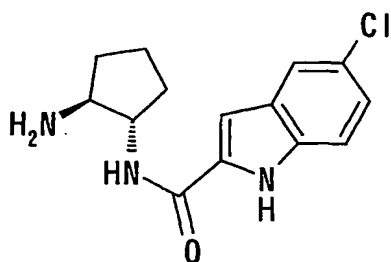


cis-1,2-シクロペンタンジアミン (WO98/30574) (692 mg) をジクロロメタン (10 ml) に溶解し、0℃で、トリエチルアミン (1.1 ml)、2-(tert-ブトキシカルボニルオキシミノ)-2-フェニルアセトニトリル (493 mg) を加え、0℃で1時間攪拌した。その後、2-(tert-ブトキシカルボニルオキシミノ)-2-フェニルアセトニトリル (493 mg) を追加し、室温で7時間攪拌した。反応液に水を加え分液し、有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。残さをシリカゲルを担体とするフラッシュカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン:メタノール=9:1) で精製し、標題化合物 (395 mg) を淡黄色油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.46 (9H, s), 1.55–2.00 (6H, m), 3.45–3.52 (1H, m), 3.83–3.90 (1H, m), 5.27 (1H, br. s).

MS (ESI) m/z : 201 ($M+H$)⁺.

[参考例35] trans-N-[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]-1,2-シクロペンタンジアミン 塩酸塩



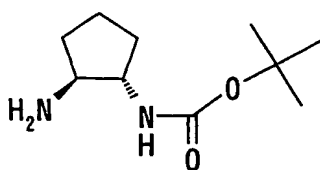
trans-N-tert-ブトキシカルボニル-1,2-シクロペンタンジ
アミン (1.40 g) をN,N-ジメチルホルムアミド (15 ml) に溶解し、
5-クロロインドール-2-カルボン酸 (1.64 g)、1-(3-ジメチルア
ミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩 (2.68 g)、1-ヒド
ロキシベンゾトリアゾール1水和物 (473 mg) を加え、室温で23時間攪拌
した。溶媒を減圧下留去し、残さにジクロロメタンおよび飽和炭酸水素ナトリウ
ム水溶液を加え、沈殿物をろ取した。沈殿物を酢酸エチル、ジクロロメタン、メ
タノールで洗浄した。一方、ろ液を分液して有機層を分取し、無水硫酸ナトリウ
ムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去した。残さをシリカゲルを担体とするフラッ
シュカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン：メタノール=19：1) で精
製し淡黄色の固体を得た。この淡黄色の固体とろ取により得た沈殿をあわせてジ
クロロメタン (10 ml) に溶解し、トリフルオロ酢酸 (10 ml) を加え、室
温で3時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、残さにジクロロメタンおよび1規定
水酸化ナトリウム水溶液を加え、沈殿をろ取した。ろ液の有機層を分取し、無水
硫酸ナトリウムで乾燥した。この溶液にろ取した沈殿を加え、さらに4規定の塩
酸ジオキサン溶液 (20 ml) を加えて溶媒を減圧下に留去した。残さにジクロ
ロメタン (10 ml) と4規定塩酸ジオキサン溶液 (10 ml) を加えて再び溶
媒を減圧下留去した。残さに酢酸エチルを加えて、生じた沈殿をろ取し、標題化
合物 (1.83 g) を灰色固体として得た。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 1.60–1.75 (4H, m), 2.05–
2.10 (2H, m), 3.49 (1H, q, $J=7.6\text{ Hz}$), 4.27

(4H, quintet, $J=7.6$ Hz), 7.17 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 7.19 (1H, s), 7.42 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 7.70 (1H, s), 8.24 (3H, br. s), 8.85 (1H, d, $J=7.3$ Hz), 11.91 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 278 (M+H)⁺.

[参考例36] (±)-trans-N-tert-ブトキシカルボニル-1,2-シクロペンタンジアミン

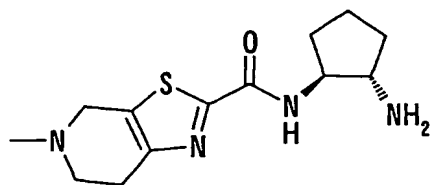


参考例34と同様の方法で、(±)-trans-1,2-シクロペンタンジアミン (WO98/30574) から標題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.25–1.40 (2H, m), 1.49 (9H, s), 1.59–1.77 (2H, m), 1.92–2.08 (1H, m), 2.10–2.17 (1H, m), 2.98 (1H, q, $J=7.2$ Hz), 3.48–3.53 (1H, m), 4.49 (1H, br. s).

MS (ESI) m/z : 201 (M+H)⁺.

[参考例37] (±)-trans-N-[(5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]-1,2-シクロペンタンジアミン 塩酸塩



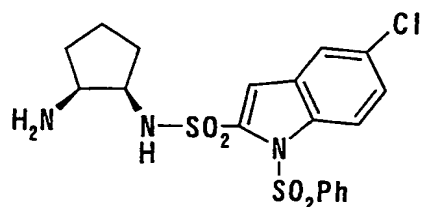
(±)-trans-N-tert-ブトキシカルボニル-1,2-シクロ

ペンタンジアミン（175mg）をN，N-ジメチルホルムアミド（3ml）に溶解し、5-メチル-4，5，6，7-テトラヒドロチアゾロ[5，4-c]ピリジン-2-カルボン酸 リチウム塩（純度90%，258mg）、1-（3-ジメチルアミノプロピル）-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩（252mg）、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物（60mg）を加え室温で2日攪拌した。溶媒をポンプで減圧下留去し、残さにジクロロメタン、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて分液した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧下留去した後、残さをシリカゲルを担体とするフラッシュカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン：メタノール＝47：3）で精製した。得られた淡黄色油状物を飽和塩酸エタノール（5ml）に溶解し、室温で1時間攪拌した後、酢酸エチルを加え、溶媒を減圧下濃縮した。残さに酢酸エチルを加え、生じた沈殿を濾取し、標題化合物（120mg）を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.63–1.73 (4H, m), 1.99–2.06 (2H, m), 2.91 (3H, s), 3.09–3.14 (1H, m), 3.25–3.70 (4H, m), 4.27–4.32 (1H, m), 4.42–4.46 (1H, m), 4.68–4.71 (1H, m), 8.20–8.23 (3H, m), 9.09 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 11.82–12.01 (1H, m).

MS (ESI) m/z : 281 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[参考例38] (±)-cis-N-(5-クロロ-1-フェニルスルホニルインドール-2-スルホニル)-1,2-シクロペンタンジアミン

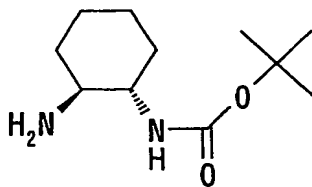


c i s - 1, 2 - シクロペンタンジアミン (WO 98 / 30574) (348 mg) をジクロロメタン (10 ml) に溶解し、0℃で、トリエチルアミン (1 ml)、5 - クロロ - 1 - フェニルスルホニインドール - 2 - スルホニクロリド (390 mg) を加え攪拌した。15分、1時間後に、それぞれ5 - クロロ - 1 - フェニルスルホニインドール - 2 - スルホニクロリド (156 mg) を追加した。さらに15分攪拌した後、5 - クロロ - 1 - フェニルスルホニインドール - 2 - スルホニクロリド (78 mg) を追加し、室温で2時間攪拌した。反応液に水を加え分液し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。残さをシリカゲルを担体とするフラッシュカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 23 : 2) で精製し、標題化合物 (739 mg) を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.38 - 1.91 (8H, m), 3.27 - 3.31 (1H, m), 3.41 - 3.45 (1H, m), 7.42 - 7.50 (4H, m), 7.58 - 7.61 (2H, m), 8.11 - 8.15 (3H, m) .

MS (ESI) m/z : 454 ($\text{M} + \text{H}$)⁺.

[参考例39] (±) - t r a n s - N - t e r t - ブトキシカルボニル - 1, 2 - シクロヘキサンジアミン



参考例34と同様な方法で、(±) - t r a n s - 1, 2 - シクロヘキサンジアミンから標題化合物を得た。

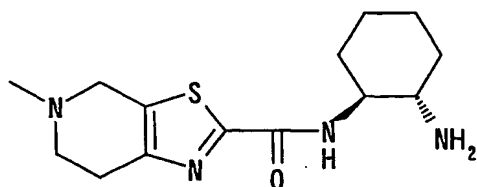
p. 79 - 81℃.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.05 - 1.34 (4H, m), 1.45

(9H, s), 1.68–1.75 (2H, m), 1.92–2.02 (2H, m), 2.32 (1H, dt, $J=10.3, 3.9$ Hz), 3.08–3.20 (1H, m), 4.50 (1H, br. s).

MS (FAB) m/z : 215 ($M+H$)⁺.

[参考例40] (±)-trans-N-[(5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]-1,2-シクロヘキサンジアミン トリフルオロ酢酸塩

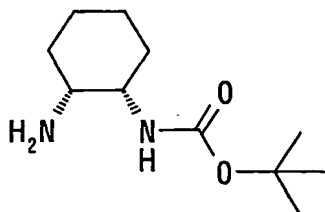


参考例37と同様な方法で、(±)-trans-N-tert-ブトキシカルボニル-1,2-シクロヘキサンジアミンから標題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.10–1.80 (7H, m), 1.95–2.05 (1H, m), 2.97 (3H, s), 3.00–3.20 (3H, m), 3.63 (2H, br. s), 3.72–3.88 (1H, m), 4.61 (2H, br. s), 7.98 (3H, s), 8.89 (1H, d, $J=9.2$ Hz).

MS (FAB) m/z : 295 ($M+H$)⁺.

[参考例41] (±)-cis-N-tert-ブトキシカルボニル-1,2-シクロヘキサンジアミン



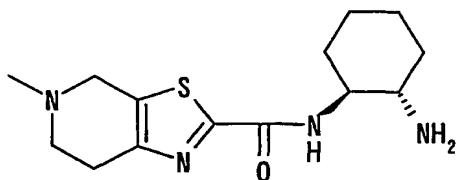
参考例34と同様な方法で、cis-1,2-シクロヘキサンジアミンから標

題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.30–1.70 (17H, m), 2.98–3.05 (1H, m), 3.60 (1H, br. s), 4.98 (1H, br. s).

MS (FAB) m/z : 215 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[参考例42] (±)-trans-N-[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]-1, 2-シクロヘキサンジアミン トリフルオロ酢酸塩



(±)-trans-N-tert-butyl-1,2-cyclohexanediamine (642mg) をN, N-ジメチルホルムアミド (20ml) に溶解し、5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボン酸 リチウム塩 (795mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物 (46mg)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド・塩酸塩 (2.30g) を加え室温で一晩攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残さにジクロロメタンと水を加えた後、有機層を分取し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン:メタノール=100:3) により精製し、淡黄色泡状物質を得た。これをジクロロメタン (5ml) に溶解しトリフルオロ酢酸 (30ml) を加え室温で1分攪拌した。反応液を減圧下濃縮し標題化合物 (731mg) を淡褐色泡状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.10–1.80 (7H, m), 1.95–2.05 (1H, m), 2.97 (3H, s), 3.00–3.20 (3

H, m), 3.63 (2H, br. s), 3.72–3.88 (1H, m), 4.61 (2H, br. s), 7.98 (3H, s), 8.89 (1H, d, $J = 9.2$ Hz).

MS (FAB) m/z : 295 ($M+H$)⁺.

[参考例43] (±)-cis-N¹-[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]-1, 2-シクロヘキサンジアミンの光学活性体の分離

(±)-cis-N¹-[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]-1, 2-シクロヘキサンジアミン (900mg) をイソプロピルアルコール (6ml) に溶解し、その溶液を11回に分けてHPLCで精製した。カラムとしてCHIRALPAKA D (ダイセル化学、径2.0×25cm) を用い、ヘキサン:イソプロピルアルコール:ジエチルアミン=68:32:0.5を溶媒として流速6ml/分で溶出させ、24.8分および33.4分後に流出するフラクションをそれぞれ集め、減圧下に濃縮して異性体A (320mg) および異性体B (390mg) を褐色非晶質として得た。

異性体A:

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.30–1.90 (8H, m), 2.51 (3H, s), 2.82 (2H, t, $J = 5.9$ Hz), 2.90–3.00 (2H, m), 3.10–3.15 (1H, m), 3.71 (2H, s), 4.00–4.20 (1H, m), 7.55–7.75 (1H, m).

MS (FD⁺) m/z : 295 ($M+H$)⁺.

異性体B:

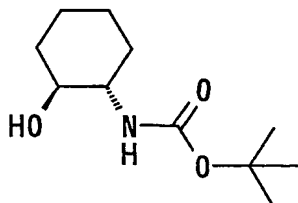
¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.30–1.90 (8H, m), 2.51 (3H, s), 2.82 (2H, t, $J = 5.9$ Hz), 2.90–3.00 (2H, m), 3.10–3.15 (1H, m), 3.71 (2H, s), 4.

0.0–4.20 (1H, m), 7.55–7.75 (1H, m).

MS (FD⁺) m/z : 295 (M+H)⁺.

後記の参考例49において、異性体Bは(1R, 2S)-N¹-[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]-1, 2-シクロヘキサンジアミンであり、異性体Aは、(1S, 2R)-N¹-[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]-1, 2-シクロヘキサンジアミンであることを同定した。

[参考例44] (1S, 2S)-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-シクロヘキサノール



(1S, 2S)-2-アミノ-1-シクロヘキサノール (J. Med. Chem., 1998年, 41巻, 38頁) (0.83g) をジクロロメタン (10ml) に溶解し、ジ-tert-ブチルジカルボナート (1.64g) を加え、室温で2時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、得られた固体をヘキサン：酢酸エチル=20：1から再結晶し、標題化合物 (1.33g) を無色針状晶として得た。

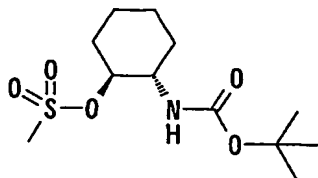
Mp 103–105°C.

[α]_D -5.48° (19.8°C, C=1.01, CHCl₃).

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.05–1.50 (4H, m), 1.45 (9H, s), 1.65–1.75 (2H, m), 1.90–2.10 (2H, m), 3.10–3.30 (3H, m), 4.51 (1H, br. s).

[参考例45] (1S, 2S)-1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2

ーメタンスルホニルオキシシクロヘキサン



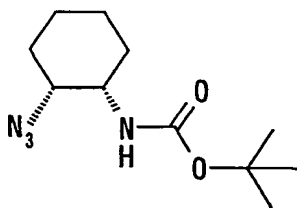
(1S, 2S) - 2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-シクロヘキサノール (646mg) をピリジン (4ml) に溶解し、氷冷下にメタンスルホニルクロライド (378mg) を加え5時間攪拌した。反応液にジエチルエーテルを加え、5回水洗した後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、標題化合物 (630mg) を無色結晶として得た。

mp 123-124℃.

$[\alpha]_D + 7.16^\circ$ (19.8℃, $C=1.01$, CHCl_3).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.20-1.40 (3H, m), 1.44 (9H, s), 1.55-1.70 (2H, m), 1.70-1.80 (1H, m), 2.03-2.23 (2H, m), 3.03 (3H, s), 3.58 (1H, br. s), 4.44 (1H, td, $J=9.8, 4.2\text{Hz}$), 4.67 (1H, br. s).

[参考例46] (1R, 2S) - 1-アジド-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ) シクロヘキサン



(1S, 2S) - 1-(tert-ブトキシカルボニルアミノ) - 2-メタンスルホニルオキシシクロヘキサン (475mg) をN, N-ジメチルホルムアミド (6ml) に溶解し、アジ化ナトリウム (156mg) を加え60℃で2時

間、続いて80℃で24時間攪拌した。反応液にジエチルエーテルを加え、2回水洗した後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン）により精製し、標題化合物（184mg）を無色固体として得た。

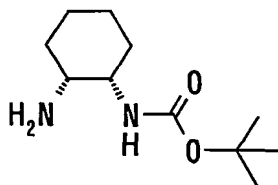
Mp 69–70℃.

$[\alpha]_D -105.14^\circ$ (19.8℃, C=1.01, CHCl₃).

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.20–1.80 (7H, m), 1.45 (9H, s), 1.90–2.00 (1H, m), 3.61 (1H, br. s), 3.95 (1H, br. s), 4.70 (1H, br. s).

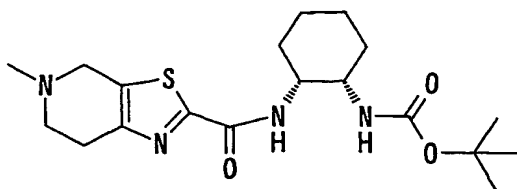
MS (FAB) m/z: 241 (M+H)⁺.

[参考例47] (1S, 2R)–N¹–tert–ブトキシカルボニル–1, 2–シクロヘキサンジアミン



(1R, 2S)–1–アジド–2–(tert–ブトキシカルボニルアミノ)シクロヘキサン (174mg) をメタノール (10ml) に溶解し、10%パラジウム炭素 (120mg) を加え常圧で接触還元が付した。触媒を濾去し、濾液を濃縮すると粗製の標題化合物 (145mg) を無色アモルファスとして得た。本化合物は精製せずに次の反応に用いた。

[参考例48] (1S, 2R)–N¹–tert–ブトキシカルボニル–N²–[(5–メチル–4, 5, 6, 7–テトラヒドロチアゾロ[5, 4–c]ピリジン–2–イル)カルボニル]–1, 2–シクロヘキサンジアミン

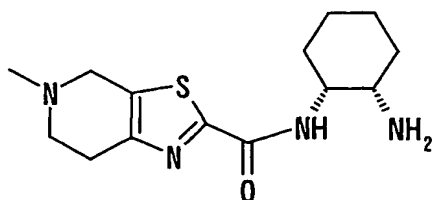


粗製の (1S, 2R) -N¹-tert-ブトキシカルボニル-1, 2-シクロヘキサンジアミン (145mg) をN, N-ジメチルホルムアミド (3ml) に溶解し、5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボン酸 リチウム塩 (180mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物 (13mg)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩 (770mg) を加え室温で22時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残さにジクロロメタンと水を加え分液操作をおこなった後有機層を無水炭酸カリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン：メタノール=40：1) により精製し、淡黄色泡状物質 (126mg) を得た。

$[\alpha]_D -19.96^\circ$ (19.7℃, C=0.51, CHCl₃).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.20-1.90 (7H, m), 1.56 (9H, s), 2.50 (3H, s), 2.75-2.85 (2H, m), 2.85-2.95 (2H, m), 3.71 (2H, s), 3.88-4.00 (1H, m), 4.22 (1H, br. s), 4.91 (1H, br. s), 7.48 (1H, br. s).

[参考例49] (1R, 2S) -N¹-[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] -1, 2-シクロヘキサンジアミン



(1S, 2R) -N¹-tert-ブトキシカルボニル-N²-[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]-1, 2-シクロヘキサジアミン(120mg)をメタノール(1ml)に溶解し1規定エタノール性塩酸(3ml)を加え50℃で2時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残さにジエチルエーテルを加えて粉末化して濾取すると、標題化合物の塩酸塩(106mg)を淡黄色粉末として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.30-1.90 (8H, m), 2.92 (3H, s), 3.05-3.79 (5H, m), 4.24 (1H, br. s), 4.34-4.79 (2H, m), 7.85-8.20 (3H, m), 8.30-8.49 (1H, m), 11.50-12.10 (1H, m).

MS (FAB) m/z: 295 (M+H)⁺.

標題化合物の塩酸塩の一部にジクロロメタンと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え分液操作をおこなった。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧下で留去した。残さをCHIRALPAK AD (ダイセル化学、φ0.46×25cm)を用いたHPLC (溶媒: ヘキサン: イソプロピルアルコール: ジエチルアミン=80:20:0.5; 流速: 2ml/分) にて分析すると、標題化合物は9.5分に流出した。参考例43で示した異性体Aは、本条件下で7.2分に、異性体Bは9.5分に流出することから、異性体Bは、(1R, 2S) -N¹-[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]-1, 2-シクロヘキサジアミンであることを同定した。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.30-1.90 (8H, m), 2.51

(3H, s), 2.82 (2H, t, $J=5.6$ Hz), 2.93 (2H, t, $J=5.6$ Hz), 3.10–3.15 (1H, m), 3.70 (2H, s), 4.00–4.20 (1H, m), 7.63 (1H, d, $J=8.1$ Hz).

[参考例50] (±)-trans-N-[(5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]-1,2-シクロヘキサンジアミン 塩酸塩

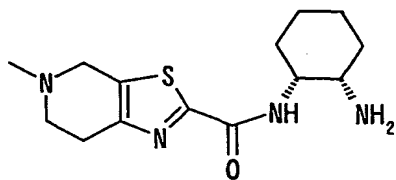


参考例37と同様の方法で、(±)-trans-N-tert-ブトキシカルボニル-1,2-シクロヘキサンジアミンから標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.10–2.17 (8H, m), 2.92 (3H, s), 3.00–3.93 (6H, m), 4.38–4.60 (1H, m), 4.64–4.77 (1H, m), 8.00–8.19 (3H, m), 8.82–8.96 (1H, m), 11.95–11.30 (1H, m), .

MS (FAB) m/z : 295 ($M+H$) $^+$.

[参考例51] (±)-cis-N-[(5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]-1,2-シクロヘキサンジアミン 塩酸塩



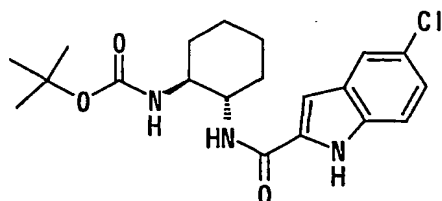
参考例37と同様の方法で、(±)-cis-N-tert-ブトキシカル

ボニル-1, 2-シクロヘキサンジアミンから標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.30-1.90 (8H, m), 2.92 (3H, s), 3.05-3.79 (5H, m), 4.23 (1H, br. s), 4.34-4.79 (2H, m), 8.01-8.34 (3H, m), 8.30-8.49 (1H, m), 11.90-12.30 (1H, m).

MS (FAB) m/z : 295 ($M+H$) $^+$.

[参考例52] (±)-trans-N¹-(tert-ブトキシカルボニル)-N²-[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]-1, 2-シクロヘキサンジアミン



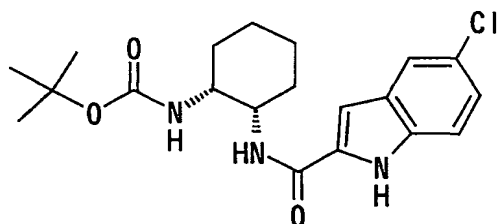
(±)-trans-N-tert-ブトキシカルボニル-1, 2-シクロヘキサンジアミン (3.00 g) のN, N-ジメチルホルムアミド (10 ml) 溶液に5-クロロインドール-2-カルボン酸 (2.88 g)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物 (2.08 g)、および1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩 (2.95 g) を室温にて加えた。3日間攪拌後、反応混液を減圧下濃縮し、得られた残渣にジクロロメタン (30 ml)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (150 ml)、および水 (150 ml) を加え、生じた無色沈殿を濾取後、乾燥し、標題化合物 (5.21 g) を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.10-1.45 (4H, m), 1.21 (9H, s), 1.68 (2H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 1.86 (2H, t, $J=16.2\text{ Hz}$), 3.22-3.42 (1H, m), 3.69 (1H, br. s), 6.66 (1H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 7.02 (1H, s),

7. 15 (1H, dd, $J=8.5, 2.0$ Hz), 7. 41 (1H, d, $J=8.5$ Hz), 7. 67 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 8. 15 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 11. 73 (1H, br. s).

MS (ESI) m/z : 392 (M+H)⁺.

[参考例53] (±)-cis-N¹-tert-ブトキシカルボニル-N²-[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]-1, 2-シクロヘキサンジアミン

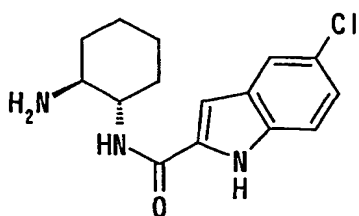


参考例52と同様の方法で、(±)-cis-N-tert-ブトキシカルボニル-1, 2-シクロヘキサンジアミンから標題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1. 20-1. 45 (11H, m), 1. 45-1. 70 (4H, m), 1. 70-1. 85 (2H, m), 3. 76 (1H, br. s), 4. 08 (1H, br. s), 6. 64 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 7. 12 (1H, s), 7. 16 (1H, dd, $J=8.8, 2.0$ Hz), 7. 43 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7. 69 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 7. 85 (1H, d, $J=6.9$ Hz), 11. 80 (1H, br. s).

MS (ESI) m/z : 392 (M+H)⁺.

[参考例54] (±)-trans-N-[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]-1, 2-シクロヘキサンジアミン 塩酸塩

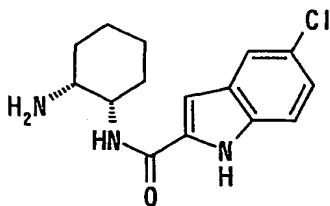


(±) - t r a n s - N¹ - (t e r t - ブトキシカルボニル) - N² -
[(5 - クロロインドール - 2 - イル) カルボニル] - 1, 2 - シクロヘキサ
ンジアミン (5. 1 8 g) のジクロロメタン (1 0 0 m l) 溶液に飽和塩酸エタノ
ール溶液 (1 0 0 m l) を室温にて加えた。2 日間攪拌後、反応混液を減圧下濃
縮し、得られた残渣にジエチルエーテル (3 0 0 m l) を加え、生じた無色沈殿
を濾取後、乾燥し、標題化合物 (4. 3 0 g) を無色固体として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1. 2 0 - 1. 3 6 (2 H, m), 1. 3 6 - 1. 5 0 (2 H, m), 1. 6 0 (2 H, b r. s), 1. 9 0 (1 H, d, J = 1 3. 0 H z), 2. 0 7 (1 H, d, J = 1 3. 7 H z), 3. 0 6 (1 H, b r. s), 3. 8 3 - 3. 9 6 (1 H, m), 7. 1 5 - 7. 2 4 (2 H, m), 7. 4 5 (1 H, d, J = 8. 6 H z), 7. 7 3 (1 H, s), 8. 0 0 (3 H, b r. s), 8. 6 0 (1 H, d, J = 8. 3 H z), 1 1. 8 6 (1 H, s).

MS (ESI) m/z: 292 (M+H)⁺.

[参考例55] (±) - c i s - N - [(5 - クロロインドール - 2 - イル) カルボニル] - 1, 2 - シクロヘキサ
ンジアミン

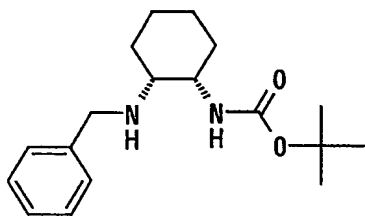


参考例54と同様の方法で、(±) - c i s - N¹ - t e r t - ブトキシカル
ボニル - N² - [(5 - クロロインドール - 2 - イル) カルボニル] - 1, 2 -

シクロヘキサンジアミンから標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.30–1.50 (2H, m), 1.55–1.95 (6H, m), 3.41 (1H, br. s), 4.32 (1H, br. s), 7.19 (1H, dd, $J=8.7, 2.0\text{Hz}$), 7.33 (1H, s), 7.45 (1H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.60–7.90 (4H, m), 8.17 (1H, d, $J=7.1\text{Hz}$), 11.91 (1H, s).
 MS (FAB) m/z : 292 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[参考例56] (±)-cis-N¹-ベンジル-N²-tert-ブトキシカルボニル-1, 2-シクロヘキサンジアミン

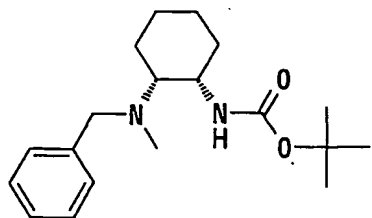


(±)-cis-N-tert-ブトキシカルボニル-1, 2-シクロヘキサンジアミン (3.78 g) にアセトニトリル (80 ml) を溶解し、トリエチルアミン (2.44 ml)、ベンジルプロマイド (2.10 ml) を加え、室温で13時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、残さにジクロロメタン、水を加えて分液した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下濃縮し、シリカゲルを担体とするフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 1:1) で精製し、標題化合物 (3.08 g) を淡橙色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.35–1.63 (17H, m), 2.75–2.79 (1H, m), 3.71–3.83 (3H, m), 5.17 (1H, br. s), 7.22–7.33 (5H, m).

MS (FAB) m/z : 305 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[参考例57] (±)-cis-N¹-ベンジル-N²-tert-ブトキシカルボニル-N¹-メチル-1, 2-シクロヘキサンジアミン

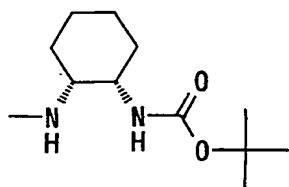


(±) - c i s - N¹ - ベンジル - N² - t e r t - ブトキシカルボニル - 1, 2 - シクロヘキサンジアミン (3. 24 g) をメタノール (30 ml) に溶解し、ホルムアルデヒド水溶液 (35%, 0. 909 ml) を加え、室温で10分攪拌した。ここにシアノ水素化ホウ素ナトリウム (666 mg) を加え、室温で6時間攪拌した。その後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、溶媒を減圧下濃縮し、ジクロロメタンを加えて分液した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残さをシリカゲルを担体とするフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) で精製し、標題化合物 (1. 98 g) を黄色油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1. 24 - 1. 50 (14H, m), 1. 76 - 1. 79 (1H, m), 1. 93 - 1. 98 (1H, m), 2. 15 (3H, s), 2. 16 - 2. 21 (1H, m), 2. 30 - 2. 35 (1H, m), 3. 34 (1H, d, J = 13. 4 Hz), 3. 78 (1H, d, J = 13. 4 Hz), 4. 08 (1H, br. s), 5. 09 (1H, br. s), 7. 20 - 7. 32 (5H, m).

MS (ESI) : 319 (M+H)⁺.

[参考例58] (±) - c i s - N¹ - t e r t - ブトキシカルボニル - N² - メチル - 1, 2 - シクロヘキサンジアミン

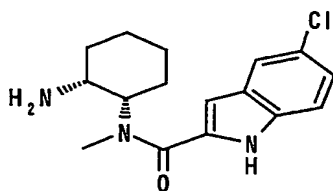


(±) - c i s - N¹ - ベンジル - N² - t e r t - ブトキシカルボニル - N¹ - メチル - 1, 2 - シクロヘキサンジアミン (1.92 g) をメタノール (50 ml) に加え 10% パラジウム炭素 (50% 水分含有, 900 mg) を加え、水素雰囲気下で 20 時間攪拌した。触媒を濾去後、濾液を濃縮し、標題化合物 (1.27 g) を無色油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.37-1.60 (17H, m), 2.39 (3H, s), 2.58-2.59 (1H, m), 3.48-3.49 (1H, m), 3.72 (1H, br. s), 5.10 (1H, br. s).

MS (ESI) m/z: 229 (M+H)⁺.

[参考例 59] (±) - c i s - N¹ - [(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル] - N¹ - メチル - 1, 2 - シクロヘキサンジアミン トリフルオロ酢酸塩



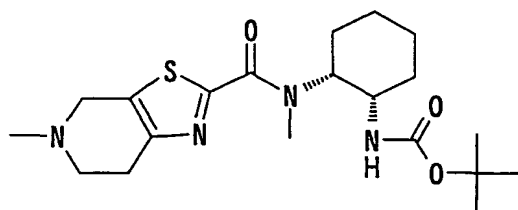
(±) - c i s - N¹ - t e r t - ブトキシカルボニル - N² - メチル - 1, 2 - シクロヘキサンジアミン (629 mg)、5-クロロインドール-2-カルボン酸 (647 mg)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩 (792 mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 1 水和物 (186 mg) を N, N-ジメチルホルムアミド (20 ml) に溶解し室温で 4 日攪拌した。その後、溶媒をポンプで減圧下留去し、残さにジクロロメタン、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて分液した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去した。残さをシリカゲルを担体とするフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 1:1) で精製した。得られた淡黄色固体をジクロロメタン

(5 ml) とトリフルオロ酢酸 (5 ml) の混合溶媒に溶解し、室温で1時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、ジクロロメタン、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え分液した。有機層を分離し、溶媒を減圧下留去した。残さに酢酸エチルを加え、沈殿を濾取し、標題化合物 (786 mg) を淡黄色の固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.37–1.55 (3H, m), 1.72–1.96 (4H, m), 2.09–2.19 (1H, m), 3.23 (3H, s), 3.76 (1H, br. s), 4.34–4.39 (1H, m), 6.92 (1H, d, $J=1.7\text{ Hz}$), 7.20 (1H, dd, $J=8.8, 2.0\text{ Hz}$), 7.46 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.69 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$), 8.08 (3H, br. s), 11.74 (1H, br. s).

MS (ESI) m/z : 306 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[参考例60] (±)-cis-N¹-(tert-ブトキシカルボニル)-N²-メチル-N²-[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]-1, 2-シクロヘキサンジアミン

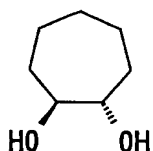


5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボン酸 リチウム塩 (613 mg) をジクロロメタン (10 ml) に溶解し、ここに1規定塩酸エタノール溶液 (3.0 ml) を加え、室温で数分攪拌した。溶媒を減圧下留去し、残さにクロロホルム (15 ml)、N, N-ジメチルホルムアミド (一滴) と塩化チオニル (5 ml) を加え、60℃で4時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、残さにピリジン (10 ml) とジクロロメタン (10 ml) を加え、(±)-cis-N¹-(tert-ブトキシカルボニル)-

ル) -N²-メチル-1, 2-シクロヘキサンジアミン (455 mg) のジクロロメタン溶液 (5 ml) を加えた。室温で2時間攪拌した後、水を加えて分液した。有機層を水、飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去した。残さをシリカゲルを担体とするフラッシュカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン: メタノール = 47 : 3) で精製し、標題化合物 (324 mg) を淡褐色固体として得た。

MS (ESI) m/z : 409 (M+H)⁺.

[参考例61] (±)-trans-1, 2-シクロヘプタジオール

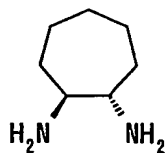


シクロヘプテン (3.85 g) を30%過酸化水素水 (45 ml) と88%ギ酸 (180 ml) に少量ずつ加え、40-50℃で1時間攪拌後、室温で一晩攪拌した。溶媒を減圧下留去し、残さに35%水酸化ナトリウム水溶液を加えアルカリ性にした。これを40-50℃で10分攪拌した後、酢酸エチルを加えて分液し、水層から酢酸エチルで抽出操作を4回行った。有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去し、標題化合物 (4.56 g) を無色油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.44-1.56 (6H, m), 1.63-1.70 (2H, m), 1.83-1.91 (2H, m), 2.91 (2H, br. s), 3.40-3.44 (2H, m).

MS (FAB) m/z : 131 (M+H)⁺.

[参考例62] (±)-trans-1, 2-シクロヘプタジアミン 塩酸塩



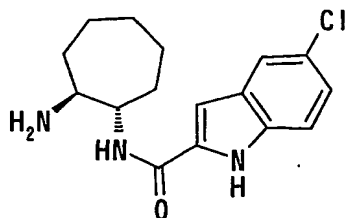
(±) - t r a n s - 1, 2 - シクロペンタンジオール (4.56 g) をジクロロメタン (35 ml) に溶解し、トリエチルアミン (29 ml) を加え -78℃ に冷却した。ここにメタンスルホニルクロリド (8.13 ml) を滴下した。沈殿が生成し攪拌が困難になったので、ジクロロメタン (10 ml) をゆっくり追加し、同温で20分攪拌した後、0℃で1.5時間攪拌した。反応液に水を加え分液し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、茶色の油状物を得た。

これをN, N - ジメチルホルムアミド (90 ml) に溶解し、アジ化ナトリウム (13.65 g) を加え、65℃で18時間攪拌した。反応液にエーテル、水を加えて分液し、エーテル層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、黄色油状物を得た。

これをエタノール (70 ml) に溶解し、10%パラジウム炭素 (50%水分含有、4 g) を加え、水素 (3.5 atm) 雰囲気下で4日攪拌した。10%パラジウム炭素をろ過し、濾液に1規定塩酸エタノール溶液 (70 ml) を加え、溶媒を減圧下留去した。これをメタノールに溶解し、酢酸エチルを加え、再び溶媒を減圧下留去した。生じた沈殿を濾取し、標題化合物 (3.57 g) を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO) δ : 1.44 (4H, br. s), 1.73 - 1.81 (6H, m), 3.43 (2H, br. s), 8.63 (6H, br. s).
 MS (ESI) m/z : 129 ($M+H$)⁺.

[参考例63] (±) - t r a n s - N - [(5 - クロロインドール - 2 - イル) カルボニル] - 1, 2 - シクロヘプタンジアミン

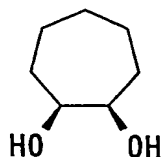


参考例 30 と同様な方法で、(±)-*trans*-1, 2-シクロヘプタンジアミンから標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1. 49–1. 52 (4H, m), 1. 72–1. 91 (6H, m), 4. 04–4. 10 (1H, m), 7. 17–7. 23 (2H, m), 7. 44 (1H, d, $J=8. 8\text{Hz}$), 7. 72 (1H, d, $J=2. 0\text{Hz}$), 7. 96 (2H, br. s), 8. 75 (1H, d, $J=8. 5\text{Hz}$), 11. 89 (1H, br. s).

MS (ESI) m/z : 306 ($M+H$) $^+$.

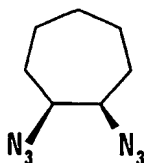
[参考例 64] *cis*-1, 2-シクロヘプタンジオール



シクロヘプテン (3. 85 g) をアセトニトリル (45 ml) と水 (15 ml) に溶解し、*N*-メチルモルホリン*N*-オキシド (5. 15 g)、マイクロカプセル化四酸化オスミウム (1 g, 10% 四酸化オスミウム含有) を加え、40–50℃で21時間攪拌した。不溶のマイクロカプセル化オスミウムを濾去し、アセトニトリルで洗浄した。濾液を減圧下濃縮後、残さをシリカゲルを担体とするフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=1:1) で精製し、標題化合物 (4. 77 g) を無色固体として得た。

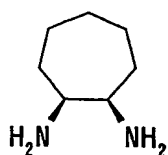
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1. 34–1. 84 (10H, m), 2. 31 (2H, m), 3. 86 (2H, d, $J=7. 1\text{Hz}$).

MS (FAB) m/z : 131 ($M+H$) $^+$.

[参考例65] *cis*-1, 2-シクロヘプタンジアジド

cis-1, 2-シクロヘプタンジオール (4.76 g) をジクロロメタン (50 ml) に溶解し、トリエチルアミン (30 ml) を加え、容器内をアルゴン置換した後、 -78°C に冷却し、メタンスルホニルクロリド (8.5 ml) を滴下した。同温で1時間攪拌した後、 0°C で2時間攪拌した。反応液に水を加え分液し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣をN, N-ジメチルホルムアミド (90 ml) に溶解し、アジ化ナトリウム (14.28 g) を加え、 65°C で21時間攪拌した。反応液にエーテル、水を加えて分液し、エーテル層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残さをシリカゲルを担体とするフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=2：1) で精製し、標題化合物 (3.57 g) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO) δ : 1.46–1.80 (8H, m), 1.89–1.98 (2H, m), 3.71 (2H, dd, $J=6.7, 2.3\text{ Hz}$).

[参考例66] *cis*-1, 2-シクロヘプタンジアミン 塩酸塩

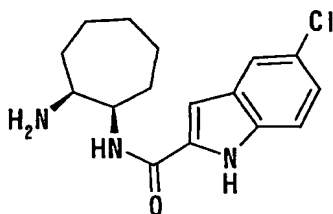
cis-1, 2-シクロヘプタンジアジド (6.35 g) をエタノール (75 ml) に溶解し、10%パラジウム炭素 (50%水分含有, 4.2 g) を加え、水素 (3.5 atm) 雰囲気下で3日攪拌した。10%パラジウム炭素をろ過し、濾液に1規定塩酸エタノール溶液 (70.5 ml) を加え、溶媒を減圧下留

去した。残さに酢酸エチルを加え、再び溶媒を減圧下留去した後、生じた沈殿を濾取し、酢酸エチルで洗浄し、標題化合物 (5.28 g) を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO) δ : 1.44–1.68 (6H, m), 1.79–1.93 (4H, m), 3.68 (2H, dd, $J=6.8, 3.9\text{ Hz}$), 8.62 (6H, br. s).

MS (ESI) m/z : 129 ($M+H$) $^+$.

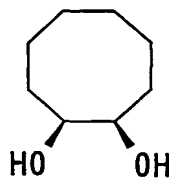
[参考例67] *cis*-N-[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]-1,2-シクロヘプタンジアミン



参考例30と同様な方法で、*cis*-1,2-シクロヘプタンジアミンから標題化合物を得た。

MS (ESI) m/z : 306 ($M+H$) $^+$.

[参考例68] *cis*-1,2-シクロオクタンジオール



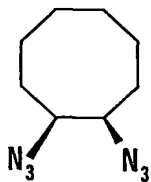
シクロオクテン (4.41 g) をアセトニトリル (45 ml) と水 (15 ml) に溶解し、N-メチルモルホリンN-オキシド (5.15 g)、マイクロカプセル化四酸化オスミウム (1 g, 10% 四酸化オスミウム含有) を加え、40–50℃で21時間攪拌した。不溶のマイクロカプセル化オスミウムを濾去し、アセトニトリルで洗浄した。濾液を減圧下濃縮後、残さをシリカゲルを担体

とするフラッシュカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝1：1）で精製し、標題化合物（4.97 g）を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.48–1.58 (6H, m), 1.64–1.75 (4H, m), 1.86–1.96 (2H, m), 2.28 (2H, d, $J=2.9\text{ Hz}$), 3.90 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$).

MS (FAB) m/z : 145 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[参考例69] *cis*-1, 2-シクロオクタンジアジド

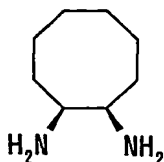


cis-1, 2-シクロオクタンジオール（4.82 g）をジクロロメタン（60 ml）に溶解し、トリエチルアミン（27.7 ml）を加え、容器内をアルゴン置換した後、 -78°C に冷却し、メタンスルホニルクロリド（7.7 ml, 100 mmol）を滴下した。同温で延べ1時間攪拌した後、 0°C で1時間攪拌後、反応液に水を加え分液し、有機層を水、0.5規定塩酸水溶液、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残さをN, N-ジメチルホルムアミド（80 ml）に溶解し、アジ化ナトリウム（13.0 g）を加え、 65°C で19時間攪拌した。反応液にエーテル、水を加えて分液し、エーテル層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残さをシリカゲルを担体とするフラッシュカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝6：1）で精製し、標題化合物（4.85 g）を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.49–1.64 (6H, m), 1.67–1.78 (2H, m), 1.81–1.97 (4H, m), 3.74–3.76

(2H, m) .

[参考例70] *cis*-1, 2-シクロオクタンジアミン 塩酸塩

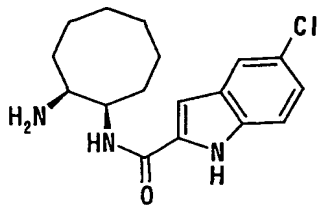


cis-1, 2-シクロオクタンジアジド (4.85 g) をエタノール (55 ml) に溶解し、10%パラジウム炭素 (50%水分含有、3.0 g) を加え、水素 (4.5 atm) 雰囲気下で21時間攪拌した。触媒を濾去し、濾液に1規定塩酸エタノール溶液 (50 ml) を加え、溶媒を減圧下留去した。残さに酢酸エチルを加え、生じた沈殿を濾取し、標題化合物 (4.14 g) を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO) δ : 1.51 (6H, br. s), 1.69 (2H, br. s), 1.79–1.99 (4H, m), 3.68–3.70 (2H, m), 8.66 (6H, br. s).

MS (ESI) m/z : 143 ($M+H$)⁺.

[参考例71] (±)-*cis*-N-[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]-1, 2-シクロオクタンジアミン

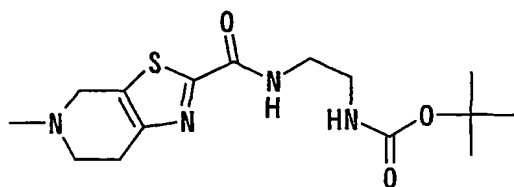


参考例30と同様な方法で、*cis*-1, 2-シクロオクタンジアミンから標題化合物を得た。

MS (ESI) m/z : 320 ($M+H$)⁺.

[参考例72] N^1 -tert-ブトキシカルボニル- N^2 -(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-*c*]ピリジン-2-イル) カ

ルボニル-1, 2-エチレンジアミン

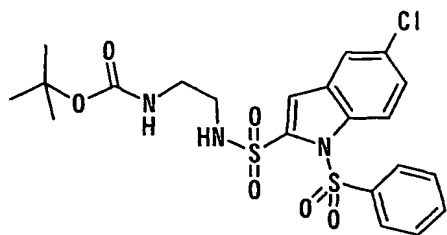


N-(2-アミノエチル)カルバミン酸 tert-ブチルエステル (1.0 g) をN, N-ジメチルホルムアミドに溶解し、(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボン酸 リチウム塩 (純度90%, 1.13 g)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩 (1.79 g)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物 (422 mg) を加え、室温で23時間攪拌した。真空ポンプを用いて溶媒を減圧下留去し、残さにジクロロメタン、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、分液した。水層からジクロロメタンで抽出し、有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥し溶媒を減圧下留去した。残さをシリカゲルを担体とするフラッシュカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン: メタノール=91:9) で精製し、標題化合物 (1.26 g) を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.43 (9H, s), 2.51 (3H, m), 2.81-2.84 (2H, m), 2.91-2.95 (2H, m), 3.35-3.40 (2H, m), 3.53-3.57 (2H, m), 3.71 (2H, s), 5.30 (1H, br. s), 7.47 (1H, br. s).

MS (FAB) m/z : 341 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[参考例73] N^1 -(tert-ブトキシカルボニル)- N^2 -[(1-フェニルスルホニル-5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-1, 2-エチレンジアミン

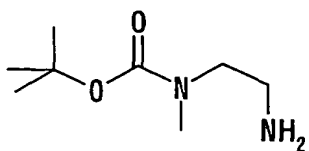


N-(2-アミノエチル)カルバミン酸 tert-ブチルエステル (1.0 g) をジクロロメタンに溶解し、5-クロロ-1-フェニルスルホニルインドール-2-スルホニルクロリド (2.44 g)、トリエチルアミン (1.73 ml) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液に水を加え分液し、水層からジクロロメタンで抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥し溶媒を減圧下留去した。残さをシリカゲルを担体とするフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=4:1→3:2) で精製し、標題化合物 (2.83 g) を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.43 (9H, s), 3.17–3.21 (2H, m), 3.28–3.31 (2H, m), 4.89 (1H, br. s), 5.97–6.00 (1H, m), 7.42–7.51 (4H, m), 7.59–7.65 (2H, m), 8.11–8.16 (3H, m).

MS (FAB) m/z : 514 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[参考例74] N^1 -tert-ブトキシカルボニル-N 1 -メチル-1, 2-エチレンジアミン



文献 (J. Med. Chem., 1990年, 33巻, 97頁) に従い合成を実施した。N-メチル-1, 2-エチレンジアミン (5.57 ml) をジクロロメタン (80 ml) に溶解し、0℃でジ-tert-ブチルジカルボナート (4.37 g) のジクロロメタン溶液 (20 ml) を加え、その後、室温で一晩

攪拌した。反応液に飽和食塩水を加え分液し、有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝9：1→4：1）で精製し、最初の流分から標題化合物（2.96 g）を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.37 (9H, s), 2.63 (2H, t, $J=6.7\text{ Hz}$), 2.77 (3H, s), 3.12 (2H, t, $J=6.7\text{ Hz}$).

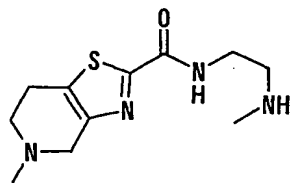
MS (ESI) m/z : 175 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

また、次の流分から N^1 -(tert-ブトキシカルボニル)- N^2 -メチル-1,2-エチレンジアミン (339 mg) を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.36 (9H, s), 2.24 (3H, s), 2.46 (2H, t, $J=6.5\text{ Hz}$), 2.97 (2H, q, $J=6.5\text{ Hz}$), 6.68 (1H, br. s).

MS (ESI) m/z : 175 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[参考例75] N^1 -メチル- N^2 -[(5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]-1,2-エチレンジアミン 塩酸塩



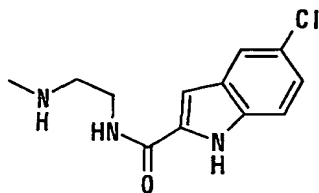
N^1 -(tert-ブトキシカルボニル)- N^1 -メチル-1,2-エチレンジアミン (1.05 g) を N , N -ジメチルホルムアミド (30 ml) に溶解し、5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-カルボン酸 リチウム塩 (157 mg)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド 塩酸塩 (181 mg)、1-ヒドロキシ

ベンゾトリアゾール1水和物(42mg)を溶解し室温で一晩攪拌した。真空ポンプを用いて溶媒を減圧下に留去し、残さにジクロロメタン、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて分液し、水層からジクロロメタンで抽出した。有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残さをシリカゲルを担体とするフラッシュカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン:メタノール=23:2)で精製し、得られた化合物を少量のジクロロメタンに溶解し、飽和塩酸エタノール溶液(8ml)を加え、室温で1時間攪拌した。溶媒を減圧下留去した後、酢酸エチルを加え、生じた沈殿を濾取し、標題化合物(697mg)を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.54 (3H, s), 2.89 (3H, s), 3.02–3.28 (4H, m), 3.43–3.74 (4H, br m), 4.45 (1H, br. s), 4.66 (1H, br. s), 8.79 (2H, br. s), 9.04 (1H, t, $J=5.9\text{Hz}$), 11.88 (1H, br. s).

MS (FAB) m/z : 255 ($M+H$) $^+$.

[参考例76] N^1 -[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]- N^2 -メチル-1,2-エチレンジアミン 塩酸塩



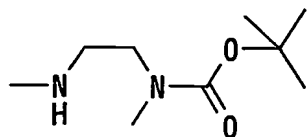
N^1 -(tert-ブトキシカルボニル)- N^2 -メチル-1,2-エチレンジアミン(348mg)をN,N-ジメチルホルムアミド(5ml)に溶解し、5-クロロインドール-2-カルボン酸(391mg)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド 塩酸塩(575mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物(135mg)を加え室温で3日攪拌した。

溶媒を減圧下留去した後、残さにジクロロメタン、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、分液した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した後、シリカゲルを担体とするフラッシュカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン：メタノール＝４：１）で精製した。得られた淡黄色固体をジクロロメタン（１０ｍｌ）、メタノール（１０ｍｌ）に懸濁させ、飽和塩酸エタノール溶液（１０ｍｌ）を加え、室温で１時間攪拌した。溶媒を減圧下濃縮し、酢酸エチルを加え、生じた沈殿を濾取し、標題化合物（２８８ｍｇ）を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.59 (3H, t, $J=5.4\text{ Hz}$), 3.11 (2H, quint, $J=5.9\text{ Hz}$), 3.61 (2H, q, $J=5.9\text{ Hz}$), 7.19 (1H, dd, $J=8.8, 2.2\text{ Hz}$), 7.22 (1H, d, $J=1.2\text{ Hz}$), 7.44 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.71 (1H, d, $J=2.2\text{ Hz}$), 9.00 (1H, t, $J=5.9\text{ Hz}$), 9.03 (2H, br. s), 11.89 (1H, br. s).

MS (ESI) m/z : 252 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【参考例 77】 N^1 -tert-ブトキシカルボニル- N^1 , N^2 -ジメチル-1, 2-エチレンジアミン



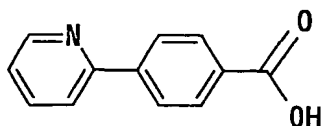
N , N' -ジメチル-1, 2-エチレンジアミン（１．０７ｍｌ）をジクロロメタンに溶解し、室温下 tert-ブチルジカルボナート（２．１８ｇ）を加え、一晚攪拌した。溶媒を減圧下留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン：メタノール＝４：１）で精製し、標題化合物（６７８ｍｇ）を黄色油状化合物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.46 (9H, s), 2.48 (3H, b

r. s), 2.78 (2H, br. s), 2.89 (3H, s), 3.37 (2H, br. s).

MS (ESI) m/z : 189 (M+H)⁺.

[参考例78] 4-(2-ピリジル)安息香酸

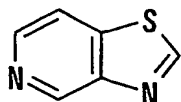


2-(p-トルイル)ピリジン (17.2 g) を水 (200 ml) に懸濁し、過マンガン酸カリウム (21.0 g) を加え、18 時加熱還流した。放冷し、不溶物をろ去したのち、ろ液にジクロロメタンを加え、水層を分離し 2 規定塩酸で酸性にした。水溶液を濃縮し、沈殿物をろ取して標題化合物 (7.07 g) を白色固体として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 7.60 (1H, t, J=5.9 Hz), 8.08 (2H, d, J=7.8 Hz), 8.17 (2H, m), 8.21 (2H, d, J=7.8 Hz), 8.78 (1H, d, J=4.9 Hz).

MS (EI) m/z : 199 (M⁺).

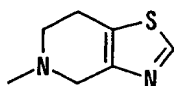
[参考例79] チアゾロ [4, 5-c] ピリジン



3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-4-メルカプトピリジン (特開平4-321691) (9.20 g) を酸 (60 ml) に溶解し、4 時間加熱還流した。反応液を減圧下濃縮し、残さに 5 規定水酸化カリウム水溶液 (100 ml) とエーテルを加え分液した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥したのち、溶媒を減圧下留去した。残さにエーテルを加え、析出した固体をろ取し、標題化合物 (3.97 g) を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.93 (1H, d, $J=5.4\text{Hz}$), 8.60 (1H, d, $J=5.4\text{Hz}$), 9.07 (1H, s), 9.46 (1H, s).

[参考例80] 5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[4, 5-c]ピリジン

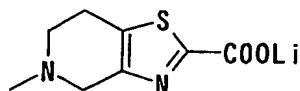


参考例4と同様な方法で、チアゾロ[4, 5-c]ピリジンから標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.52 (3H, s), 2.77 (2H, t, $J=5.4\text{Hz}$), 2.92-3.00 (2H, m), 3.69 (2H, t, $J=2.0\text{Hz}$), 8.61 (1H, s).

MS (FAB) m/z : 155 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[参考例81] 5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[4, 5-c]ピリジン-2-カルボン酸 リチウム塩

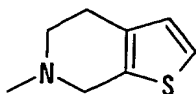


参考例5と同様な方法で、5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[4, 5-c]ピリジンから標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.38 (3H, s), 2.64 (2H, br. s), 2.80 (2H, br. s), 3.44 (2H, br. s).

MS (FD) m/z : 199 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[参考例82] 6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[2, 3-c]ピリジン

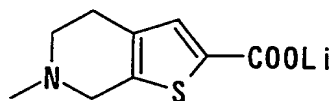


3-[(2-アミノ)エチル]チオフェン (Arkiv f r kemi, 1971年, 32巻, 217頁) (4.50g) に氷冷下で35%ホルムアルデヒド水溶液 (6ml) を加え、90℃で3時間加熱攪拌した。反応液を室温まで戻し、ベンゼンで抽出し、有機層を水で洗浄したのち、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残さに7規定塩酸を加え室温で一晩攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、3規定水酸化ナトリウム水溶液 (100ml) とジクロロメタンを加え分液操作をおこなった。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去したのち、残さをジクロロメタン (200ml) に溶解し、35%ホルムアルデヒド水溶液 (2ml)、酢酸 (2ml)、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (11.24g) を加え、室温で1時間攪拌した。反応液に3規定水酸化ナトリウム水溶液 (100ml) を加え、有機層を分離したのち、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残さを減圧蒸留 (0.3mmHg, 45-47℃) に付し、標題化合物 (1.82g) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.49 (3H, s), 2.70-2.80 (4H, m), 3.64 (2H, s), 6.78 (1H, d, $J=4.9\text{ Hz}$), 7.09 (1H, d, $J=4.9\text{ Hz}$).

MS (FAB) m/z : 154 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[参考例83] 6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボン酸 リチウム塩

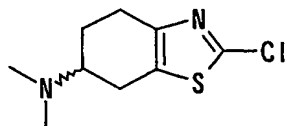


参考例5と同様な方法で、6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [2, 3-c] ピリジンから標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.48-2.70 (4H, m), 3.30-3.50 (3H, m), 3.61 (1H, s), 7.01 (1H, s).

MS (FD) m/z : 198 (M+H)⁺.

[参考例84] 2-クロロ-5-(N,N-ジメチルアミノ)-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[d]チアゾール

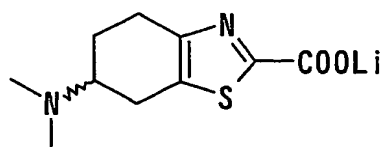


2-クロロ-5-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[d]チアゾール (Helv. Chim. Acta., 1994年, 77巻, 1256頁) (2.0 g) をメタノール (100 ml) に溶解し、酢酸アンモニウム (8.2 g), 水素化シアノホウ素ナトリウム (4.0 g) を加え加熱還流した。20時間後反応を停止し、塩酸を加え過剰の水素化シアノホウ素ナトリウムを壊してから溶媒を減圧下留去し、1規定水酸化ナトリウム溶液でアルカリ性にしたのち、ジクロロメタンで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去し淡黄色油状物を得た。この油状物をメタノール (50 ml) に溶解し、ホルムアルデヒド水溶液 (4.29 g), 水素化シアノホウ素ナトリウム (3.49 g) を加え室温で12時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、ジクロロメタンを加え飽和炭酸水素ナトリウム溶液で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン:メタノール=10:1) で精製し、標題化合物 (740 mg) を淡黄色油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.71-1.78 (1H, m), 2.10-2.19 (1H, m), 2.35 (6H, s), 2.66-2.94 (5H, m).

MS (FAB) m/z : 217 (M+H)⁺.

[参考例85] [5-(N,N-ジメチルアミノ)-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[d]チアゾール-2-イル]カルボン酸 リチウム塩

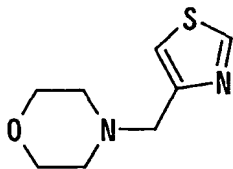


2-クロロ-5-(N, N-ジメチルアミノ)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ[d]チアゾール(750mg)をエーテル(15ml)に溶解し、-78℃に冷却後1.5規定tert-ブチルリチウム(3.5ml)を加え攪拌した。20分後炭酸ガスをバブリングし、15分程してからバブリングを止め、反応液を室温まで戻し、減圧下濃縮することで標題化合物を淡黄色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.75-1.78 (1H, m), 1.98-2.07 (1H, m), 2.50 (6H, s), 2.64-2.88 (5H, m).

[参考例 86]

4- (モルホリノメチル) チアゾール

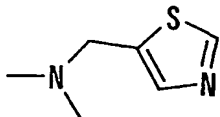


室温で4-メチルチアゾール (1.98 g)、N-ブロモこはく酸イミド (3.56 g) および α, α' -アゾビスイソブチロニトリル (164 mg) を四塩化炭素 (200 ml) に溶解させ、2時間加熱還流した。反応終了後、不溶物を濾去し、N, N-ジメチルホルムアミド (20 ml) を加えて、四塩化炭素を減圧下留去し、4- (ブロモメチル) チアゾールのN, N-ジメチルホルムアミド溶液 (約20 ml) を得た。この4- (ブロモメチル) チアゾールのN, N-ジメチルホルムアミド溶液 (約10 ml) にモルホリン (871 μ l)、トリエチルアミン (2.79 ml)、N, N-ジメチルホルムアミド (10 ml) を順次加えて、室温で終夜攪拌した。溶媒を留去し、残さにジクロロメタンおよび飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、有機層を分離し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残さをシリカゲルクロマトグラフィー (メタノール : ジクロロメタン = 1 : 19) で精製し、標題化合物 (700 mg) を黄色油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.45–2.60 (4H, br), 3.65–3.90 (6H, br), 7.21 (1H, s), 8.79 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 185 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

[参考例 87] 5- [(N, N-ジメチルアミノ) メチル] チアゾール

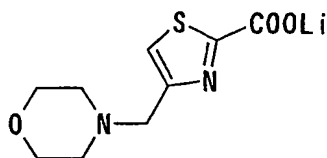


参考例 86 と同様の方法で、5-メチルチアゾール (5.00 g)、N-ブromoこはく酸イミド (8.97 g) および α , α' -アゾビスイソプロチロニトリル (414 mg) を用いて、5-(ブロモメチル)チアゾールのN,N-ジメチルホルムアミド溶液を調整し、モルホリン (2.20 ml) およびトリエチルアミン (7.02 ml) と反応させて、標題化合物 (1.76 g) を黄色油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.27 (6H, s), 3.68 (2H, s), 7.70 (1H, s), 8.75 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 143 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

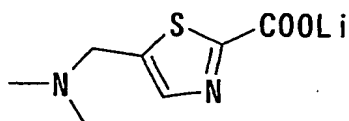
[参考例 88] 4-(モルホリノメチル)チアゾール-2-カルボン酸 リチウム塩



アルゴン雰囲気下、4-(モルホリノメチル)チアゾール (640 mg) をジエチルエーテル (5 ml) に溶解し、 -78°C でn-ブチルリチウム (1.54 規定ヘキサン溶液, 2.50 ml) を滴下した。この反応液を氷冷下10分間攪拌し、再び -78°C まで冷却して炭酸ガスを20分間吹き込んだのち、室温まで昇温した。反応液を減圧下濃縮し、粗製の標題化合物 (873 mg) を黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.40 (4H, br. s), 3.50-3.70 (6H, m), 7.34 (1H, s).

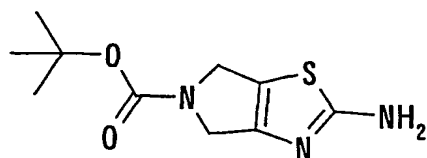
[参考例 89] 5-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]チアゾール-2-カルボン酸 リチウム塩



参考例5と同様の方法で、5-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]チアゾール(1.81g)から、標題化合物(2.34g)を紫色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.14 (6H, br. s), 3.56 (2H, br. s), 7.51 (1H, s).

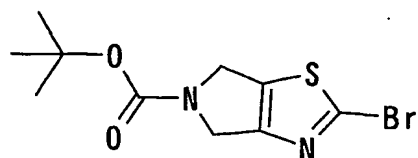
[参考例90] 2-アミノ-5-tert-ブトキシカルボニル-4,6-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-d]チアゾール



1-tert-ブトキシカルボニル-3-ピロリドン(1.58g)をシクロヘキサン(10ml)に溶解し、p-トルエンスルホン酸1水和物(8.12mg)、ピロリジン(607mg)を加え、ディーンスタークの装置により脱水しながら1.5時間加熱還流した。上澄液をとり減圧下濃縮したのち、残さをメタノール(5ml)に溶解し硫黄粉末(274mg)を加え、氷冷下15分間攪拌した。反応液にシアンアミド(377mg)のメタノール溶液(2ml)をゆっくり滴下し室温で終夜攪拌した。さらに、2時間加熱還流し、反応液を濃縮したのち、ジクロロメタンと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残さをシリカゲルクロマトグラフィー(メタノール:ジクロロメタン=1:39)で精製し、標題化合物(248mg)を黄色油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.50 (9H, s), 4.34-4.37 (1H, m), 4.40-4.45 (1H, m), 4.49-4.55 (2H, m), 4.99 (2H, m).

[参考例 9 1] 2-ブromo-5-tert-ブトキシカルボニル-4, 6-ジヒドロ-5H-ピロロ[3, 4-d]チアゾール

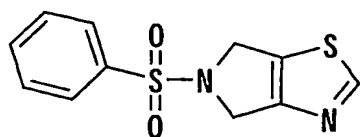


臭化第二銅 (445mg) をN, N-ジメチルホルムアミドに懸濁し、亜硝酸tert-ブチル (256mg) を室温で滴下した。氷冷下で2-アミノ-5-(tert-ブトキシカルボニル)-4, 6-ジヒドロ-5H-ピロロ[3, 4-d]チアゾール (400mg) のN, N-ジメチルホルムアミド溶液 (1ml) を加えたのち、反応液を60℃で1.5時間攪拌した。反応液にジエチルエーテルおよび飽和食塩水を加え、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン=1:4) にて精製し、標題化合物 (174mg) を淡黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.51 (9H, s), 4.52-4.55 (1H, m), 4.57-4.67 (3H, m).

MS (FAB) m/z : 305 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[参考例 9 2] 5-(ベンゼンスルホニル)-4, 6-ジヒドロ-5H-ピロロ[3, 4-d]チアゾール



1) 室温で4, 5-ジメチルチアゾール (5.00g)、N-ブromoこはく酸イミド (15.7g) および α, α' -アゾビスイソブチロニトリル (362mg) をジクロロエタン (500ml) に溶解させ、1時間加熱還流した。溶媒を留去し、残さをシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン:ジエチルエーテル

= 1 : 4) で精製し、4, 5-ビス(プロモメチル)チアゾール(5.24 g)を淡黄色油状物として得た。

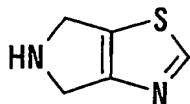
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.64 (2H, s), 4.74 (2H, s), 8.75 (1H, s).

2) 氷冷下、ベンゼンスルホンアミド(638 mg) および4, 5-ビス(プロモメチル)チアゾール(1.10 g)をジメチルホルムアミド(10 ml)に溶解し、60%油性水素化ナトリウム(357 mg)を一度に加えて室温で3時間撹拌した。水およびジクロロメタンを加えて分液し、油層を無水硫酸ナトリウムで乾燥したのち、溶媒を留去し、シリカゲルクロマトグラフィー(ジクロロメタン:酢酸エチル=9:1)で精製し、標題化合物(137 mg)を無色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.60–4.63 (2H, m), 4.70–4.73 (2H, m), 7.52–7.64 (3H, m), 7.88–7.92 (2H, m), 8.71 (1H, s).

MS (FAB) m/z : 267 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[参考例93] 4, 6-ジヒドロ-5H-ピロロ[3, 4-d]チアゾール 臭化水素酸塩

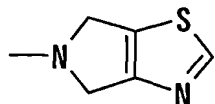


5-(ベンゼンスルホニル)-4, 6-ジヒドロ-5H-ピロロ[3, 4-d]チアゾール(800 mg)、フェノール(800 μl) および47%臭化水素酸(5.00 ml)の混合物を2時間加熱還流した。室温まで冷却したのち、酢酸エチルおよび水を加えて分液し、水層を減圧下溶媒留去した。残さに酢酸エチルを加えて析出した無色粉末をろ取し、標題化合物(521 mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 4.42 (2H, br. s), 4.56 (2H, br. s), 9.14 (1H, s).

MS (FAB) m/z : 127 (M+H)⁺.

[参考例 9 4] 5-メチル-4, 6-ジヒドロ-5H-ピロロ [3, 4-d] チアゾール

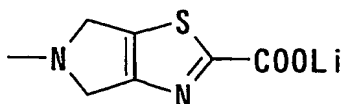


参考例 1 2 と同様の方法で、4, 6-ジヒドロ-5H-ピロロ [3, 4-d] チアゾール 臭化水素酸塩およびホルマリンから標題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.67 (3H, s), 3.95-3.99 (2H, m), 4.01-4.05 (2H, m), 8.69 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 141 (M+H)⁺.

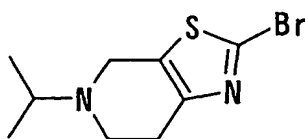
[参考例 9 5] 5-メチル-4, 6-ジヒドロ-5H-ピロロ [3, 4-d] チアゾール-2-カルボン酸 リチウム塩



アルゴン雰囲気下、5-メチル-4, 6-ジヒドロ-5H-ピロロ [3, 4-d] チアゾール (771mg) をテトラヒドロフラン (10ml) に溶解し、78℃まで冷却した。この反応液に *tert*-ブチルリチウム (1.54 規定ペンタン溶液, 3.93ml) を滴下し、氷冷下 1 時間攪拌し、再び -78℃まで冷却して炭酸ガスを 20 分間吹き込んだ後、室温まで昇温した。反応液を減圧下濃縮し粗製の標題化合物 (1.08g) を茶色粉末として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 2.52 (3H, s), 3.73 (2H, t, J=3.2Hz), 3.87 (2H, t, J=3.2Hz).

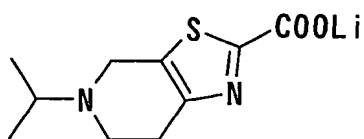
[参考例 9 6] 2-ブロモ-5-イソプロピル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン



2-ブロモ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン
トリフルオロ酢酸塩 (5.00 g) をジクロロメタン (200 ml) に懸濁
し、トリエチルアミン (4.16 ml) を加え溶液になるまで室温で攪拌した。
反応液に酢酸 (2.55 ml)、アセトン (17 ml) を加え室温で2分攪拌し
た。反応液にトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (19.1 g) を加え、室
温で5時間攪拌した。反応液に3規定水酸化ナトリウム水溶液 (200 ml) を
加え分液操作をおこなった。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥したのち、溶媒
を減圧下留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタ
ン:メタノール=100:1) により精製し、標題化合物 (3.45 g) を黄色
油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.13 (6H, d, $J=6.6\text{ Hz}$), 2.
86 (4H, s), 2.92-3.01 (1H, m), 3.70 (2H, s).
 MS (FAB) m/z : 261 (M^+).

[参考例97] 5-イソプロピル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ
[5, 4-c] ピリジン-2-カルボン酸 リチウム塩

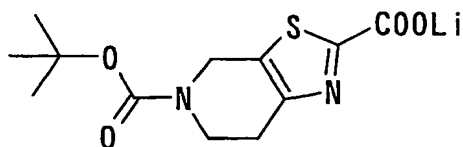


参考例13と同様の方法で、2-ブロモ-5-イソプロピル-4, 5, 6, 7-
テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジンから標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 0.90-1.20 (6H, m), 2.6
0-3.03 (5H, m), 3.58-4.00 (2H, m).

[参考例98] 5-tert-ブトキシカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒ

ドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボン酸 リチウム塩

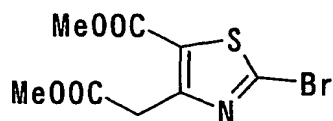


参考例 13 と同様の方法で、2-ブロモ-5-tert-ブトキシカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジンから標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.42 (9H, s), 2.69–2.77 (2H, m), 3.60–3.68 (2H, m), 4.51–4.58 (2H, m).

MS (FAB) m/z : 285 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[参考例 99] 2-ブロモ-5-メトキシカルボニル-4-チアゾール酢酸 メチルエステル

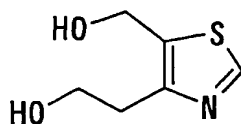


亜硝酸 tert-ブチル (15.5 g) のアセトニトリル (500 ml) 溶液に、氷冷下、臭化第二銅 (26.8 g) を一度に加えた。この反応液に、2-アミノ-5-メトキシカルボニル-4-チアゾール酢酸メチルエステル (薬学雑誌、1966年、86巻、300頁) (23.0 g) のアセトニトリル溶液 (500 ml) を45分間で滴下し、氷冷下で1時間、室温で30分間攪拌した。溶媒を濃縮し、残さに10%塩酸およびジエチルエーテルを加えて、有機層を分離し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン=1:4) により精製し、標題化合物 (25.9 g) を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.73 (3H, s), 3.87 (3H,

s), 4.21 (2H, s).

[参考例100] 4-(2-ヒドロキシエチル)-5-ヒドロキシメチルチアゾール

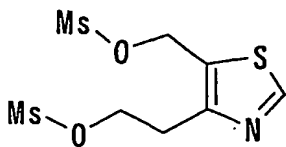


氷冷下、水素化リチウムアルミニウム (9.03 g) のテトラヒドロフラン (500 ml) 懸濁液に 2-ブロモ-5-メトキシカルボニル-4-チアゾール酢酸メチルエステル (23.4 g) のテトラヒドロフラン (500 ml) 溶液を 1 時間かけて滴下した。さらに氷冷下で 1 時間攪拌したのち、水 (9 ml)、35% 水酸化ナトリウム水溶液 (9 ml)、水 (27 ml) を順次加えて室温で 1 時間攪拌した。反応液に無水硫酸マグネシウムを加えて攪拌後、不溶物をセライトろ過で除去し、濾液を濃縮した。残さをシリカゲルクロマトグラフィー (メタノール: ジクロロメタン = 7:93) で精製し、標題化合物 (8.64 g) を黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.01 (2H, t, $J=5.5\text{ Hz}$), 3.30 (1H, br. s), 3.57 (1H, br. s), 3.90 (2H, br. s), 4.75 (2H, br. s), 8.66 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 160 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[参考例101] 4-(2-メタンスルホニルオキシエチル)-5-(メタンスルホニルオキシメチル)チアゾール

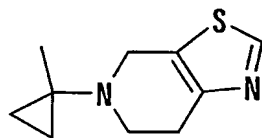


4-(2-ヒドロキシエチル)-5-(ヒドロキシメチル)チアゾール (8.64 g) およびトリエチルアミン (45.4 ml) をジクロロメタン

(500 ml) に溶解した溶液に、 -78°C でメタンスルホニルクロライド (12.6 ml) のジクロロメタン溶液を20分間かけて滴下した。 -78°C で15分間、 0°C で1時間攪拌したのち、水を加え、有機層を分離し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、粗製の標題化合物 (13.4 g) を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.93 (3H, s), 3.03 (3H, s), 3.28 (2H, t, $J=6.3\text{ Hz}$), 4.61 (2H, t, $J=6.3\text{ Hz}$), 5.44 (2H, s), 8.84 (1H, s).

[参考例102] 5-(1-メチルシクロプロピル)-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン



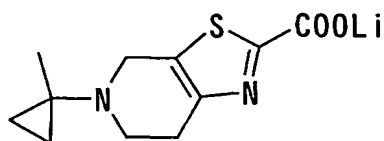
4-(2-メタンスルホニルオキシエチル)-5-(メタンスルホニルオキシメチル)チアゾール (4.46 g) を含むジクロロメタン (20 ml) に、氷冷下、1-メチルシクロプロピルアミン 塩酸塩 (J. Org. Chem., 1989年, 54巻, 1815頁) (1.89 g) を加えて室温で終夜攪拌した。さらに、1-メチルシクロプロピルアミン 塩酸塩 (1.89 g) を追加して、室温で20時間、さらに加熱還流して5時間攪拌した。反応液にジクロロメタンおよび水を加えて、有機層を分離し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下し、残さをシリカゲルクロマトグラフィー (メタノール: ジクロロメタン=1:49) で精製し、標題化合物 (944 mg) を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.40-0.50 (2H, m), 0.68-0.73 (2H, m), 1.16 (3H, s), 2.88-2.94 (2H, m), 3.03 (2H, t, $J=5.7\text{ Hz}$), 3.89 (2H, br. s),

8.60 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 195 (M+H)⁺.

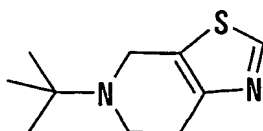
[参考例103] 5-(1-メチルシクロプロピル)-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-カルボン酸 リチウム塩



参考例5と同様の方法で、5-(1-メチルシクロプロピル)-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジンから標題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 0.39 (2H, br. s), 0.56 (2H, br. s), 1.10 (3H, br. s), 2.66 (2H, br. s), 2.89 (2H, br. s), 3.75 (2H, br. s).

[参考例104] 5-(tert-ブチル)-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン

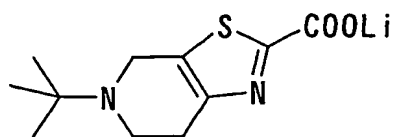


参考例102と同様の方法により、4-(2-メタンスルホニルオキシエチル)-5-(メタンスルホニルオキシメチル)チアゾールおよびtert-ブチルアミンから標題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.20 (9H, s), 2.87-2.96 (4H, m), 3.87 (2H, s), 8.59 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 197 (M+H)⁺.

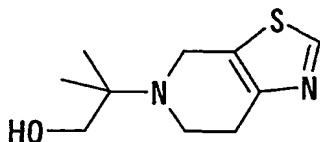
[参考例105] 5-(tert-ブチル)-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-カルボン酸 リチウム塩



参考例5と同様の方法で、5-(tert-ブチル)-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジンから、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.09 (9H, br. s), 2.65 (2H, br. s), 2.75-2.85 (2H, m), 3.71 (2H, br. s).

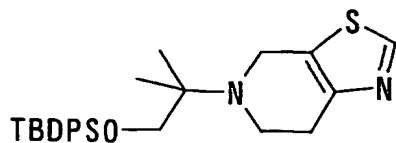
[参考例106] 5-(1,1-ジメチル-2-ヒドロキシエチル)-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン



参考例102と同様の方法により、4-(2-メタンスルホニルオキシエチル)-5-(メタンスルホニルオキシメチル)チアゾールおよび2-アミノ-2-メチル-1-プロパノールから標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.15 (6H, s), 2.91 (4H, s), 3.45 (2H, s), 3.87 (2H, s), 8.63 (1H, s).

[参考例107] 5-[2-(tert-ブチルジフェニルシリルオキシ)-1,1-ジメチルエチル]-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン



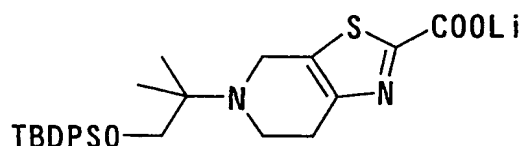
5-(1,1-ジメチル-2-ヒドロキシエチル)-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン (1.24 g) のN,N-ジメチルホル

ムアミド (5 ml) 溶液に、室温で *tert*-ブチルクロロジフェニルシラン (1.93 g) およびイミダゾール (994 mg) を加えて終夜攪拌した。反応液に水およびジエチルエーテルを加えて、有機層を分離し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下し、残さをシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 1:2) で精製し、標題化合物 (2.46 g) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.07 (9H, s), 1.15 (6H, s), 2.83–2.90 (2H, m), 2.93–3.00 (2H, m), 3.63 (2H, s), 3.97 (2H, s), 7.35–7.48 (6H, m), 7.63–7.70 (4H, m), 8.58 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 451 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

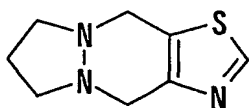
[参考例108] 5-[2-(*tert*-ブチルジフェニルシリルオキシ)-1,1-ジメチルエチル]-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-*c*]ピリジン-2-カルボン酸 リチウム塩



参考例5と同様の方法で、5-[2-(*tert*-ブチルジフェニルシリルオキシ)-1,1-ジメチルエチル]-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-*c*]ピリジンから、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.01 (9H, s), 1.11 (6H, s), 2.55–2.65 (2H, m), 2.80–2.90 (2H, m), 3.57 (2H, s), 3.80 (2H, br. s), 7.40–7.52 (6H, m), 7.60–7.65 (4H, m).

[参考例109] 4,5,6,7-テトラヒドロ-5,6-トリメチレンチアゾロ[4,5-*d*]ピリダジン



1) 室温で4, 5-ジメチルチアゾール (5.00 g)、N-ブromoこはく酸イミド (15.7 g) および α, α' -アゾビスイソブチロニトリル (362 mg) を二塩化エチレン (500 ml) に溶解させ、1時間加熱還流した。溶媒を留去し、残さをシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン: ジエチルエーテル = 1:4) で精製し、4, 5-ビス (プロモメチル) チアゾール (5.24 g) を淡黄色油状物として得た。

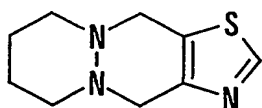
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.64 (2H, s), 4.74 (2H, s), 8.75 (1H, s).

2) 氷冷下、4, 5-ビス (プロモメチル) チアゾール (1.37 g) および 1, 2-トリメチレンヒドラジン 塩酸塩 (WO9532965) (732 mg) をエタノール (15 ml) に懸濁させ、トリエチルアミン (2.82 ml) を5分間で滴下した。室温で2時間攪拌したのち、溶媒を留去し、残さにジクロロメタン (50 ml) および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて有機層を分離し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒留去し、残さをシリカゲルクロマトグラフィー (メタノール: ジクロロメタン = 3:47) で精製し、標題化合物 (358 mg) を黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.10–2.25 (2H, m), 3.01 (4H, br. s), 3.95 (2H, s), 3.99 (2H, br. s), 8.64 (1H, s).

MS (FAB) m/z : 182 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

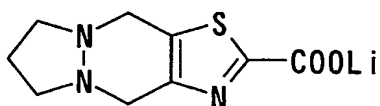
[参考例110] 4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-5, 6-テトラメチレンチアゾロ [4, 5-d] ピリダジン



参考例109と同様の方法で、4,5-ビス(プロモメチル)チアゾール
(2.20g) および1,2-テトラメチレンヒドラジン 塩酸塩
(US5726126) から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.77 (4H, br. s), 2.20–3.50 (4H, br), 3.92 (4H, br. s), 8.65 (1H, s).
MS (FAB) m/z : 196 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

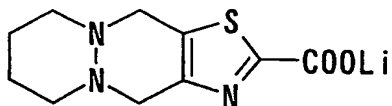
[参考例111] 4,5,6,7-テトラヒドロ-5,6-トリメチレンチアゾ
ロ[4,5-d]ピリダジン-2-カルボン酸 リチウム塩



参考例5と同様の方法で、4,5,6,7-テトラヒドロ-5,6-トリメ
レンチアゾロ[4,5-d]ピリダジンから標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.90–2.10 (2H, m), 2.60–3.10 (4H, br. s), 3.65–4.00 (4H, m).

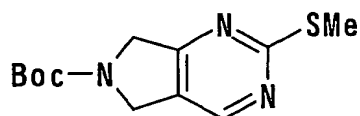
[参考例112] 4,5,6,7-テトラヒドロ-5,6-テトラメチレンチア
ゾロ[4,5-d]ピリダジン-2-カルボン酸 リチウム塩



参考例5と同様の方法で、4,5,6,7-テトラヒドロ-5,6-テトラメ
チレンチアゾロ[4,5-d]ピリダジンから標題化合物を得た。

[参考例113] 6-(tert-ブトキシカルボニル)-5,7-ジヒドロ-

2-メチルチオピロロ[3, 4-d]ピリミジン

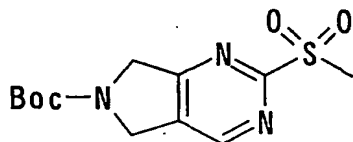


1-(tert-ブトキシカルボニル)-3-ピロリドン(4.57g)を室温にてN,N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール(30ml)を加え、140℃で1時間加熱した。反応液を室温まで放冷後、減圧下濃縮した。残渣にヘキサンを加えて析出した黄色粉末をろ取し、これをエタノール(100ml)に溶解させ、溶液に室温にてメチルイソチオ尿素硫酸塩(9.24g)およびナトリウムエトキシド(4.52g)を加え、24時間加熱還流した。反応液に飽和食塩水およびジエチルエーテルを加え分液し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下濃縮し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(メタノール:ジクロロメタン=1:99)で精製し、標題化合物(1.10g)を淡黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.51 (9H, s), 2.57 (3H, m), 4.15-4.45 (4H, m), 8.39 (1/2H, s), 8.43 (1/2H, s).

MS (FAB) m/z : 268 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[参考例114] 6-(tert-ブトキシカルボニル)-5,7-ジヒドロ-2-メチルスルホニルピロロ[3, 4-d]ピリミジン



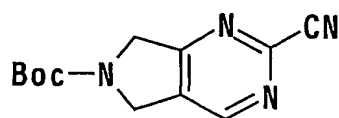
6-(tert-ブトキシカルボニル)-5,7-ジヒドロ-2-メチルチオピロロ[3, 4-d]ピリミジン(1.08g)のジクロロメタン溶液(20ml)に、氷冷下m-クロロ過安息香酸(1.99g)を加え5時間攪拌した。

反応液に飽和亜硫酸ナトリウム水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液およびジクロロメタンを加え、分液したのち、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残さにヘキサンを加えて、析出した粉末をろ取、標題化合物 (1.09 g) を無色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.53 (9H, s), 3.36 (3H, m), 4.77–4.90 (4H, m), 8.77 (1/2H, s), 8.81 (1/2H, s).

MS (FAB) m/z : 300 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[参考例115] 6-(tert-ブトキシカルボニル)-2-シアノ-5,7-ジヒドロピロロ[3,4-d]ピリミジン

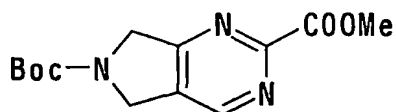


6-(tert-ブトキシカルボニル)-5,7-ジヒドロ-2-メチルスルホニルピロロ[3,4-d]ピリミジン (1.05 g) のジクロロメタン (30 ml) 溶液に、室温にてシアン化テトラブチルアンモニウム (1.04 g) を加え室温で1時間攪拌した。反応液に1規定水酸化ナトリウムを加え、有機層を分離し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン:アセトン=20:1) で精製し、標題化合物 (776 mg) を無色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.52 (9H, s), 4.70–4.85 (4H, m), 8.68–8.77 (1H, m).

MS (FAB) m/z : 247 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[参考例116] 6-(tert-ブトキシカルボニル)-5,7-ジヒドロ-2-メトキシカルボニルピロロ[3,4-d]ピリミジン

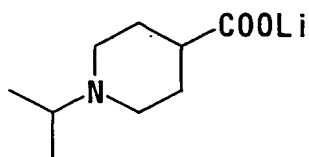


6-(tert-ブトキシカルボニル)-2-シアノ-5,7-ジヒドロピロロ[3,4-d]ピリミジン(776mg)のメタノール(10ml)溶液に、室温にて、濃塩酸(5ml)を加え、100℃で1時間攪拌した。放冷後、反応液を減圧下濃縮し、残さをメタノール(10ml)に溶解し、室温にてトリエチルアミン(2.20ml)およびジ-tert-ブチルジカーボナート(1.37g)を加え1時間攪拌した。減圧下濃縮し、ジクロロメタンおよび飽和食塩水を加えて分液したのち、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(メタノール:ジクロロメタン=3:97)で精製し、標題化合物(317mg)を無色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.53 (9H, s), 4.09 (3H, s), 4.75-4.85 (4H, m), 8.81 (1/2H, s), 8.85 (1/2H, s).

MS (FAB) m/z : 280 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

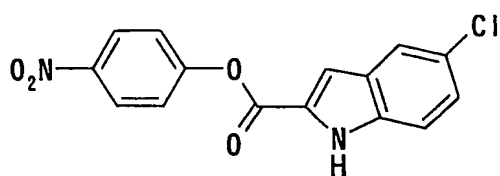
[参考例117] 1-イソプロピルピペリジン-4-カルボン酸 リチウム塩



1-イソプロピルピペリジン-4-カルボン酸 エチルエステル (Farmaco., 1993年, 48巻, 1439頁) (3.43g)をテトラヒドロフラン(60ml)に溶解し、水(15ml)および水酸化リチウム(421mg)を室温にて加え、終夜攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、標題化合物(3.05g)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 1.05 (6H, d, $J=6.6\text{ Hz}$), 1.65–1.78 (2H, m), 1.83–1.94 (2H, m), 2.07 (1H, tt, $J=11.4, 3.9\text{ Hz}$), 2.20 (2H, dt, $J=2.7, 11.6\text{ Hz}$), 2.60–2.72 (1H, m), 2.84–2.95 (2H, m).

[参考例118] 5-クロロインドール-2-カルボン酸 p-ニトロフェニルエステル

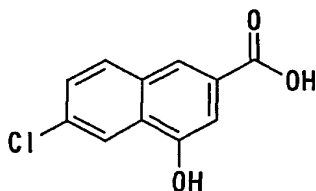


5-クロロインドール-2-カルボン酸 (20 g) をジクロロメタン (1500 ml) に懸濁し、N, N-ジメチルホルムアミド (2 ml) を加えたのち、塩化チオニル (11 ml) を室温で滴下した。反応液を一晩過熱還流したのち、減圧下濃縮した。残さをジクロロメタン (1000 ml) に溶解し、トリエチルアミン (84.7 ml) を氷冷下で加えたのち、p-ニトロフェノール (14.2 g) を加え、室温で1時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残さに酢酸エチルと0.2規定塩酸を加え、分液操作をおこなった。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄したのち、無水硫酸ナトリウムにより乾燥した。溶媒を減圧下留去し標題化合物 (29.9 g) を淡褐色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.35 (1H, dd, $J=9.0, 1.7\text{ Hz}$), 7.39–7.42 (2H, m), 7.45 (2H, dd, $J=7.3, 1.7\text{ Hz}$), 7.73 (1H, d, $J=1.0\text{ Hz}$), 8.35 (2H, dd, $J=7.3, 1.7\text{ Hz}$), 9.09 (1H, br. s).

MS (FD) m/z : 316 (M^+).

[参考例 119] 6-クロロ-4-ヒドロキシナフタレン-2-カルボン酸

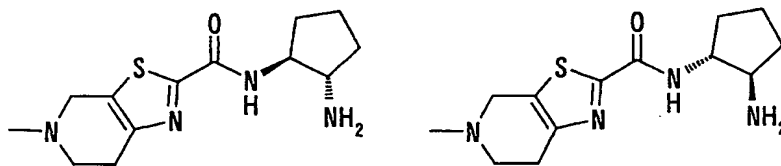


6-クロロ-4-ヒドロキシ-2-メトキシカルボニルナフタレン (J. Chem. Research (S), 1995年, 638頁) (473mg) をエタノール (10ml) に溶解し、1規定水酸化ナトリウム水溶液 (4.0 ml) を加え、室温で2時間攪拌した。その後60℃で1時間、さらに70℃で6時間攪拌したのち、溶媒を減圧下に留去し、1規定塩酸水溶液、酢酸エチルを加えて分液した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去し、標題化合物 (442mg) を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 7.43 (1H, d, $J=1.2\text{ Hz}$), 7.58 (1H, dd, $J=8.8, 2.2\text{ Hz}$), 8.07–8.09 (2H, m), 8.13 (1H, d, $J=2.2\text{ Hz}$), 10.69 (1H, s), 12.99 (1H, br. s).

MS (ESI) m/z : 223 ($M+H$) $^+$.

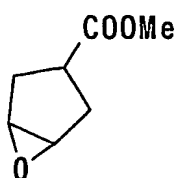
[参考例 120] (±)-trans-N-[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]-1, 2-シクロペンタンジアミンの光学活性体の分離



(±)-trans-N-[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]-1, 2-シクロペ

ンタンジアミン (1.83 g) を 2-プロパノール (15 ml) に溶解し、HPLC で精製した。カラムとして CHIRALPAK AD を用い、ヘキサン : 2-プロパノール : ジエチルアミン = 75 : 25 : 0.5 を溶媒として流速 6 ml / 分で溶出させ、32 分および 45 分に流出するフラクションをそれぞれ集め、(1S, 2S) - 体 (675 mg) をオレンジ色油状物として、(1R, 2R) - 体 (673 mg) を茶色油状物として得た。

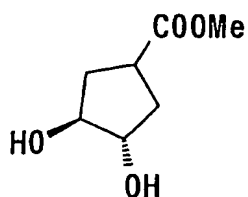
[参考例 121] 1, 2-エポキシ-4-メトキシカルボニルシクロペンタン



3-シクロペンテンカルボン酸 (J. Org. Chem., 1984 年, 49 巻, 928 頁) (2.42 g) をメタノール (8 ml)、2, 2-ジメトキシプロパン (32 ml) に溶解し、塩化トリメチルシラン (253 μ l) を滴下し、室温で 6.5 時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、残さをジクロロメタン (50 ml) に溶解し、氷冷下で m-クロロ過安息香酸 (70%, 4.93 g) を加えた。室温に戻し、5 時間攪拌したのち、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え分液した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下濃縮し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) で精製し、標題化合物 (1.59 g) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.86–1.92 (2H, m), 2.32–2.38 (2H, m), 2.61–2.70 (1H, m), 3.53 (2H, s), 3.68 (3H, s).

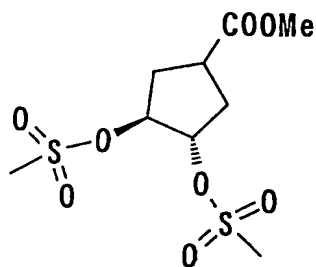
[参考例 122] (1R*, 2R*) - 1, 2-ジヒドロキシ-4-メトキシカルボニルシクロペンタン



1, 2-エポキシ-4-メトキシカルボニルシクロペンタン (37.7 g) をテトラヒドロフラン (500 ml) および水 (500 ml) の混合溶媒に溶解し、氷冷下、硫酸 (13.3 ml) を滴下し、室温で4時間攪拌した。反応液に炭酸ナトリウムおよび炭酸水素ナトリウムを加えて中性から弱アルカリ性に調節し、溶媒を減圧下留去した。残さをジクロロメタンおよび酢酸エチルで抽出し、不溶物を濾去したのち、ろ液を減圧下濃縮し、標題化合物 (35.5 g) を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.81–1.93 (2H, m), 2.20–2.37 (2H, m), 2.84 (1H, br. s), 2.99–3.07 (1H, m), 3.70 (3H, s), 3.97–4.01 (1H, s), 4.08–4.12 (1H, m), 4.56 (1H, br. s).

[参考例123] (1R*, 2R*)-1, 2-ビス(メタンサルホニルオキシ)-4-メトキシカルボニルシクロペンタン



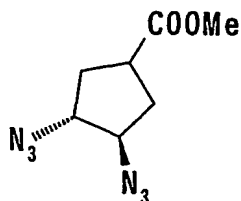
(1R*, 2R*)-1, 2-ジヒドロキシ-4-メトキシカルボニルシクロペンタン (700 mg) をジクロロメタン (10 ml) に溶解し、トリエチルアミン (3.63 ml) を加え、アルゴン置換した後、 -78°C に冷却し、塩化メタンサルホニル (1.01 ml) を滴下した。 0°C に昇温し、2時間攪拌した

後、水を加え分液した。有機層を分離して無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去したのち、残さをシリカゲルを担体とするフラッシュカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン＝１：１）で精製し、標題化合物（５２１ mg）を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.21–2.29 (2H, m), 2.42–2.63 (2H, m), 3.02–3.14 (7H, m), 3.72 (3H, s), 5.07–4.11 (1H, m), 5.13–5.17 (1H, m).

MS (FAB) m/z : 317 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[参考例 124] (1R*, 2R*)-1, 2-ジアジド-4-メトキシカルボニルシクロペンタン

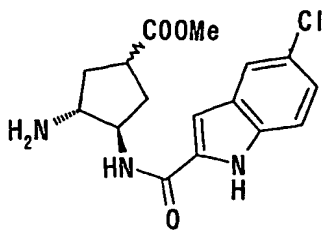


(1R*, 2R*)-1, 2-ビス（メタンシルホニルオキシ）-4-メトキシカルボニルシクロペンタン（27.3 g）をN, N-ジメチルホルムアミド（200 ml）に溶解し、アジ化ナトリウム（33.7 g）を加え、75℃で16時間攪拌した。放冷後、水を加え、エーテルで抽出し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄したのち、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝２：１）で精製し、標題化合物（11.53 g）を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.92–2.02 (2H, m), 2.34–2.43 (2H, m), 2.96–3.04 (1H, m), 3.72 (3H, s), 3.75–3.80 (1H, m), 3.85–3.90 (1H, m).

[参考例 125] (1R*, 2R*)-N¹-[(5-クロロインドール-2-イ

ル) カルボニル] - 4-メトキシカルボニル-1, 2-シクロペンタンジアミン
(立体異性体の混合物)



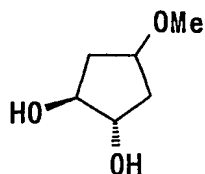
trans-1, 2-ジアジド-4-メトキシカルボニルシクロペンタン
(10.6 g) をテトラヒドロフラン (200 ml) に溶解し、10%パラジウム炭素 (3 g) を加え、水素雰囲気下、室温で13時間攪拌した。触媒をろ去
ml) を加え、氷冷下、5-クロロインドール-2-カシ、溶媒を減圧下留去し
た。残さにN, N-ジメチルホルムアミド (100 ml) を加え、p-ニトロフェニ
ルエステル (13.6 g) のN, N-ジメチルホルムアミド (100 ml) 溶液
を滴下した。0℃で2時間攪拌したのち、室温で11時間攪拌した。反応液に飽
和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出し、有機層を飽和炭
酸水素ナトリウム水溶液で洗浄したのち、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒
を減圧下留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタ
ン: メタノール=19:1→9:1) で精製し、標題化合物 (4.22 g) を淡
黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.51-1.81 (2H, m), 2.05-2.34 (2H, m), 2.93-3.04 (1H, m), 3.15-3.22 (1H, m), 3.62, 3.63 (3H, each s), 3.87-3.94 (1H, m), 7.15-7.19 (2H, m), 7.43 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.70 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$), 8.37-8.42 (1H, m), 11.74 (1H, br. s).

MS (FAB) m/z : 336 ($M+H$)⁺.

[参考例126] (1R*, 2R*)-1, 2-ジヒドロキシー-4-メトキシシ

クロペンタン

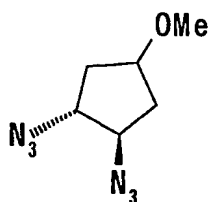


3-シクロペンテン-1-オール (1.68 g) およびヨウ化メチル (1.25 ml) をテトラヒドロフラン (20 ml) に溶解した溶液に60%水素化ナトリウム (800 mg) を氷冷下で少しずつ加え、室温で終夜攪拌した。この反応液に水およびジエチルエーテルを加えて分液し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を氷冷下減圧下留去して粗製の4-メトキシ-1-シクロペンテンを得た。

得られた4-メトキシ-1-シクロペンテンに室温で88%ギ酸 (90 ml) および30%過酸化水素 (3.17 ml) を加え、室温で終夜攪拌した。減圧下反応液を濃縮し、残さに35%水酸化ナトリウム水溶液を加えて反応液をアルカリ性にし、50℃で10分間攪拌した。室温まで冷却し、酢酸エチルで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、シリカゲルクロマトグラフィー (メタノール:ジクロロメタン=1:19) で精製し、標題化合物 (1.21 g) を無色油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.65–1.85 (2H, m), 2.15–2.30 (2H, m), 3.28 (3H, s), 3.90–4.00 (2H, m), 4.26 (1H, br. s).

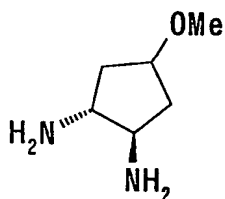
[参考例127] (1R*, 2R*)-1, 2-ジアジド-4-メトキシシクロペンタン



(1R*, 2R*)-1, 2-ジヒドロキシ-4-メトキシシクロペンタン (1.21 g) およびトリエチルアミン (7.66 ml) をジクロロメタン (20 ml) に溶解し、-78℃でメタンスルホニルクロライド (2.13 ml) を20分間かけて滴下した。滴下終了後、0℃まで昇温して80分間攪拌し粗製の(1R*, 2R*)-1, 2-ビス(メタンスルホニルオキシ)-4-メトキシシクロペンタンを得た。これをN, N-ジメチルホルムアミド (20 ml) に溶解し、アジ化ナトリウム (3.57 g) を加えて65℃で22時間加熱攪拌した。さらにアジ化ナトリウム (3.57 g) を加えて70℃で2日間攪拌した。反応液を放冷し、水およびジエチルエーテルで分液したのち、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=2：1) で精製し、標題化合物 (584 mg) を無色液体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.65-1.80 (2H, m), 2.05-2.18 (1H, m), 2.25-2.40 (1H, m), 3.21 (3H, s), 3.55-3.65 (1H, m), 3.75-3.90 (2H, m).

[参考例128] (1R*, 2R*)-4-メトキシシクロペンタン-1, 2-ジアミン 塩酸塩



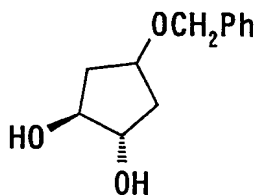
(1R*, 2R*)-1, 2-ジアジド-4-メトキシシクロペンタン

(584mg) をエタノールに溶解し、10%パラジウム炭素(321mg)を加えて常温常圧で2日間水素添加した。触媒をろ去したのち、濃縮し、残さに1規定塩酸エタノール溶液および酢酸エチルを加えて濃縮して標題化合物(488mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.72–1.83 (1H, m), 1.91–2.03 (1H, m), 2.07–2.18 (1H, m), 2.37–2.50 (1H, m), 3.19 (3H, s), 3.55–3.75 (2H, br), 3.85–3.95 (1H, m), 8.60–8.90 (6H, br).

MS (ESI) m/z : 261 ($2\text{M}+\text{H}$) $^+$.

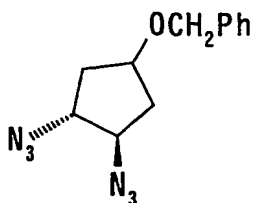
[参考例129] *trans*-4-ベンジルオキシ-1,2-ジヒドロキシシクロペンタン



参考例126と同様の方法により、3-シクロペンテン-1-オールをベンジルプロマイドを用いてベンジル化したのち、ギ酸-過酸化水素で処理して標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.62 (1H, br. s), 1.75–1.95 (2H, m), 2.21 (1H, d. t, $J=14.2$ and 5.9 Hz), 2.33 (1H, d. d, $J=14.7$ and 6.9 Hz), 2.57 (1H, br. s), 3.96 (1H, s), 4.15 (1H, s), 4.30 (1H, s), 4.48 (2H, s), 7.20–7.40 (5H, m).

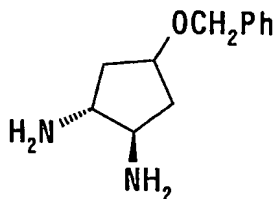
[参考例130] *trans*-4-ベンジルオキシ-1,2-ジアジドシクロペンタン



参考例127と同様の方法で、trans-4-ベンジルオキシ-1,2-ジヒドロキシシクロペンタンから標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.75–1.90 (2H, m), 2.15–2.30 (1H, m), 2.35–2.50 (1H, m), 3.67 (1H, d. d, $J=14.9$ and 6.8 Hz), 3.96 (1H, d. d, $J=15.2$ and 6.8 Hz), 4.00–4.10 (1H, m), 4.44 (1H, d. d, $J=11.8$ Hz), 4.48 (1H, d. d, $J=11.8$ Hz), 7.20–7.40 (5H, m).

[参考例131] trans-4-ベンジルオキシ-1,2-シクロペンタンジアミン



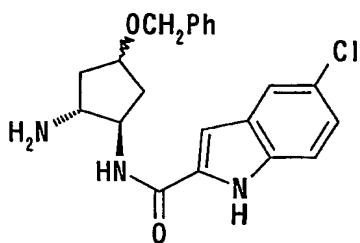
水素化アルミニウムリチウム (2.0 g) をテトラヒドロフラン (50 ml) に懸濁し、アルゴンガス置換下に trans-1,2-ジアジド-4-ベンジルオキシシクロペンタン (6.74 g) のテトラヒドロフラン溶液 (30 ml) を70分で滴下した。1時間後、反応液を氷冷し、水 (2 ml)、15%水酸化ナトリウム水溶液 (2 ml)、水 (3 ml) をゆっくり滴下した。2時間室温で攪拌した後、不溶物をろ去し、ろ液を濃縮して粗製の標題化合物 (5.37 g) を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.20–1.80 (6H, m), 2.18 (1

H, d. d, $J=13.9$ and 7.1 Hz), 2.41 (1H, d. t, $J=13.5$ and 7.1 Hz), 2.71 (1H, q, $J=7.6$ Hz), 3.04 (1H, q, $J=7.6$ Hz), 3.95–4.05 (1H, m), 4.45 (2H, s), 7.20–7.40 (5H, m).

MS (ESI) m/z : 207 ($M+H$)⁺.

[参考例132] (1R*, 2R*, 4R*)-4-ベンジルオキシ-N¹-[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]-1,2-シクロペンタンジアミンと(1R*, 2R*, 4S*)-4-ベンジルオキシ-N¹-[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]-1,2-シクロペンタンジアミンとの混合物

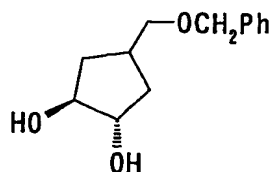


参考例30と同様の方法で、(±)-trans-4-ベンジルオキシ-1,2-シクロペンタンジアミンおよび5-クロロインドール-2-カルボン酸から標題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.60–2.20 (4H, m), 3.30–3.60 (3H, m), 3.95–4.45 (2H, m), 4.43, 4.45 (total 2H, each s), 7.10–7.50 (8H, m), 7.68, 7.70 (total 1H, each s), 8.67, 8.69 (total 1H, d, $J=8.3$ Hz), 11.87 (1H, br. s).

MS (ESI) m/z : 384 ($M+H$)⁺.

[参考例133] (1R*, 2R*)-4-ベンジルオキシメチル-1,2-シクロペンタンジオール

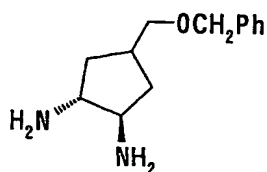


参考例 126 と同様の方法により、(1R*, 2R*)-4-ヒドロキシメチルー1-シクロペンテン (J. Heterocycl. Chem., 1989 年, 26 巻, 451 頁) をベンジルプロマイドを用いてベンジル化したのち、ギ酸-過酸化水素で反応させ標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.44–1.52 (1H, m), 1.77–1.85 (1H, m), 1.89–1.97 (1H, m), 2.25–2.35 (1H, m), 2.46–2.58 (1H, m), 3.40–3.50 (2H, m), 3.89 (1H, br. s), 4.08 (1H, br. s), 4.54 (2H, s), 7.27–7.39 (5H, m).

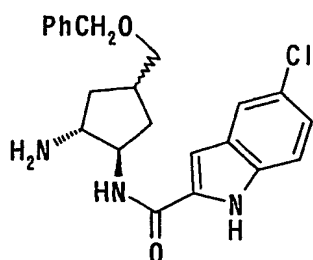
MS (FAB) m/z : 223 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[参考例 134] (1R*, 2R*)-4-ベンジルオキシメチルー1, 2-シクロペンタンジアミン



参考例 127 と同様の方法により、(1R*, 2R*)-4-ベンジルオキシメチルー1, 2-シクロペンタンジオールから (1R*, 2R*)-4-ベンジルオキシメチルー1, 2-ジアジドシクロペンタンを得た。精製することなく、参考例 128 と同様の方法にて標題化合物を得た。

[参考例 135] (1R*, 2R*)-4-ベンジルオキシメチルーN¹-[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]-1, 2-シクロペンタンジアミン

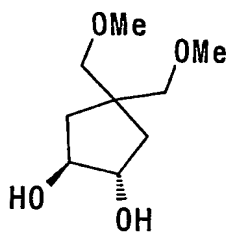


参考例 125 と同様の方法で、(1R*, 2R*)-4-ベンジルオキシメチル-1, 2-シクロペンタンジアミンから標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.07-1.15 (0.5H, m), 1.26-1.35 (0.5H, m), 1.47-1.55 (0.5H, m), 1.61-1.79 (1H, m), 1.83-1.92 (0.5H, m), 1.99-2.10 (0.5H, m), 2.12-2.20 (0.5H, m), 2.27-2.40 (1H, m), 3.10-3.20 (1H, m), 3.33-3.39 (2H, m), 3.81-3.92 (1H, m), 4.48 (2H, s), 7.13-7.20 (2H, m), 7.22-7.39 (5H, m), 7.43 (1H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 7.69 (1H, d, $J=2.2\text{ Hz}$), 8.34 (1H, t, $J=7.1\text{ Hz}$).

MS (FAB) m/z : 398 ($M+H$) $^+$.

[参考例 136] (±)-trans-4, 4-ビス(メトキシメチル)-1, 2-ジヒドロキシシクロペンタン



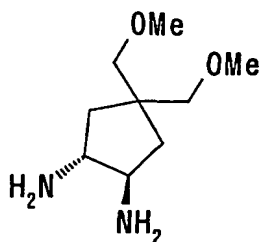
参考例 126 と同様の方法により、1, 1-ビス(ヒドロキシメチル)-3-シクロペンテン (J. Med. Chem., 1991年, 34巻, 3316頁)

から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.57 (2H, d, $J=14.7\text{ Hz}$), 2.16 (2H, dd, $J=14.7, 4.9\text{ Hz}$), 3.23 (4H, s), 3.40 (6H, s), 3.90–3.98 (1H, m).

MS (FAB) m/z : 191 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[参考例137] (±)-trans-4,4-ビス(メトキシメチル)-1,2-シクロペンタンジアミン

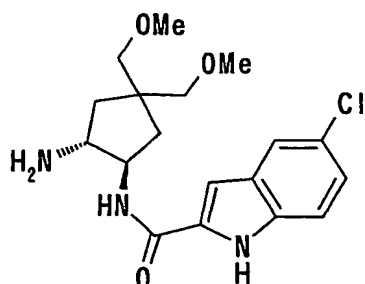


参考例127と同様の方法で、(±)-trans-4,4-ビス(メトキシメチル)-1,2-ジヒドロキシシクロペンタンから(±)-trans-4,4-ビス(メトキシメチル)-1,2-ジアジドシクロペンタンを得た。精製することなく、参考例128と同様の方法により標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.19–1.25 (2H, m), 1.89 (2H, dd, $J=13.2, 6.6\text{ Hz}$), 2.70–2.77 (2H, m), 3.20 (4H, s), 3.33 (6H, s).

MS (FAB) m/z : 189 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[参考例138] (±)-trans-4,4-ビス(メトキシメチル)-N¹-[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]-1,2-シクロペンタンジアミン

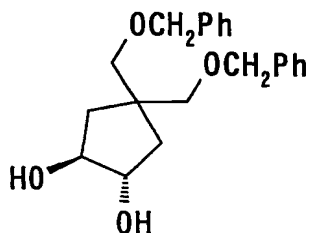


参考例125と同様の方法で、(±)-trans-4,4-ビス(メトキシメチル)-1,2-シクロペンタンジアミンから標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.42 (1H, dd, $J=14.0, 3.5$ Hz), 1.58 (1H, dd, $J=14.0, 3.5$ Hz), 2.05 (1H, dd, $J=14.0, 6.9$ Hz), 3.31 (1H, dd, $J=14.0, 6.9$ Hz), 3.25–3.55 (11H, m), 4.16–4.23 (1H, m), 6.69 (1H, s), 7.19 (1H, dd, $J=8.8, 1.7$ Hz), 7.36 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.58 (1H, s), 7.65 (1H, d, $J=7.6$ Hz).

MS (FAB) m/z : 366 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[参考例139] (±)-trans-4,4-ビス(ベンジルオキシメチル)-1,2-シクロペンタンジオール

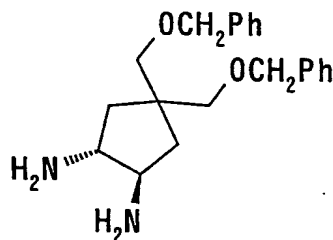


参考例126と同様の方法により、1,1-ビス(ヒドロキシメチル)-3-シクロペンテン (J. Med. Chem., 1991年, 34巻, 3316頁) をベンジルプロマイドを用いてベンジル化したのち、ぎ酸-過酸化水素で処理し標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.58–1.65 (2H, m), 2.21 (2H, dd, $J=14.5, 4.9\text{ Hz}$), 3.27–3.34 (4H, m), 3.93 (2H, dd, $J=7.5, 4.9\text{ Hz}$), 4.55 (4H, s), 7.27–7.39 (10H, m).

MS (FAB) m/z : 343 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[参考例140] (±)-trans-4,4-ビス(ベンジルオキシメチル)-1,2-シクロペンタンジアミン

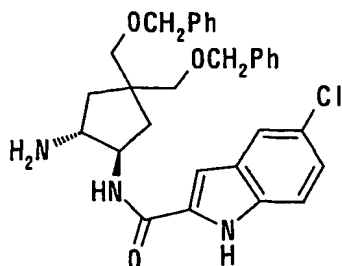


参考例127と同様の方法で、(±)-trans-4,4-ビス(ベンジルオキシメチル)-1,2-シクロペンタジオールから(±)-trans-4,4-ビス(ベンジルオキシメチル)-1,2-ジアジドシクロペンタンを得た。続いて、参考例128と同様の方法により標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.20–1.28 (2H, m), 1.96 (2H, dd, $J=13.2, 6.6\text{ Hz}$), 2.69–2.78 (2H, m), 3.32 (4H, s), 4.50 (4H, s), 7.27–7.38 (10H, m).

MS (FAB) m/z : 341 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[参考例141] (±)-trans-4,4-ビス(ベンジルオキシメチル)-N¹-[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]-1,2-シクロペンタンジアミン

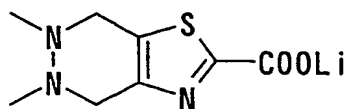


参考例 30 と同様の方法で、(±)-trans-4,4-ビス(ベンジロキシメチル)-1,2-シクロペンタンジアミンおよび 5-クロロインドール-2-カルボン酸から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.33-1.41 (1H, m), 1.45-1.54 (1H, m), 1.86-2.00 (2H, m), 3.15-3.23 (1H, m), 3.26-3.38 (4H, m), 3.98-4.07 (1H, m), 4.51 (2H, d, $J=4.2\text{ Hz}$), 7.14 (1H, s), 7.17 (1H, dd, $J=8.8, 2.0\text{ Hz}$), 7.25-7.39 (1H, m), 7.43 (1H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 7.70 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$), 8.41 (1H, d, $J=7.5\text{ Hz}$).

MS (FAB) m/z : 518 ($M+H$) $^+$.

[参考例 142] 5,6-ジメチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[4,5-d]ピリダジン-2-カルボン酸 リチウム塩



1) 参考例 109 の 1) で合成した 4,5-ビス(プロモメチル)チアゾール (600 mg) をエタノール (20 ml) に溶解し、氷冷下に 1,2-ジメチルヒドラジン 塩酸塩 (294 mg) を加えた後、トリエチルアミン (1.23 ml) を一度に加えて室温で 30 分間、50℃ で 30 分間攪拌した。溶媒を留去し、残さをシリカゲルクロマトグラフィー (メタノール:ジクロロメタン=1:

19) で精製し、5, 6-ジメチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ
[4, 5-d] ピリダジン (90 mg) を無色油状物として得た。

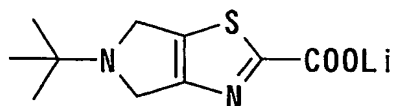
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.43 (3H, s), 2.56 (3H, s),
3.92 (2H, s), 4.06 (2H, br. s), 8.68 (1H,
s).]

MS (FAB) m/z 170 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

2) 参考例5と同様の方法で、5, 6-ジメチル-4, 5, 6, 7-テトラヒド
ロチアゾロ [4, 5-d] ピリダジンから、標題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.28 (3H, s), 2.39 (3H,
s), 3.66 (2H, br. s), 3.88 (2H, br. s).

[参考例143] 5-tert-ブチル-4, 6-ジヒドロ-5H-ピロロ
[3, 4-d] チアゾール-2-カルボン酸 リチウム塩



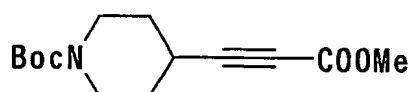
1) 参考例109の1) で合成した4, 5-ビス(プロモメチル)チアゾール
(1.50 g) をジオキサン (30 ml) に溶解した溶液に、室温でtert-
ブチルアミン (2.03 ml) のジオキサン溶液 (10 ml) を1時間かけて滴
下した。室温で5時間攪拌したのち、濃縮し残さにジクロロメタンおよび飽和炭
酸水素ナトリウム水溶液を加えて、有機層を分離し、無水硫酸ナトリウムで乾燥
した。溶媒を減圧下し、残さをシリカゲルクロマトグラフィー (メタノール:ジ
クロロメタン=1:19) で精製し、5-tert-ブチル-4, 6-ジヒドロ
-5H-ピロロ [3, 4-d] チアゾール (407 mg) を淡黄色油状物質とし
て得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.19 (9H, s), 4.05-4.07
(2H, m), 4.10-4.14 (2H, br. s), 8.68 (1H,
s).

MS (ESI) m/z : 183 (M+H)⁺.

2) 上記の生成物 (407mg) をジエチルエーテル (3ml) に溶解し、アルゴン雰囲気下に -78°C で *n*-ブチルリチウム (1.53 規定ヘキサン溶液, 1.60ml) を滴下し、氷冷下 30 分間攪拌した。再び -78°C まで冷却して炭酸ガスを 20 分間吹き込んだ後、室温まで昇温した。反応液を減圧下濃縮し、粗製の標題化合物 (580mg) を茶色粉末として得た。

[参考例 144] 1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-(メトキシカルボニルエチニル) ピペリジン

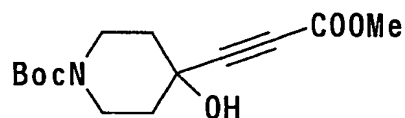


1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-(2,2-ジプロモビニル)ピペリジン (WO 98/06720) (900mg) をテトラヒドロフラン (16ml) に溶解した溶液に、 -78°C にて *n*-ブチルリチウム (1.57 規定ヘキサン溶液, 3.11ml) を滴下し 1 時間攪拌した。反応液にクロロ炭酸メチル (377 μ l) を加え、1 時間で室温まで昇温した。反応液にジエチルエーテル (30ml) および飽和塩化アンモニウム水溶液 (50ml) を加え、有機層を分離し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=4:1) で精製し、標題化合物 (634mg) を無色透明油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.45 (9H, s), 1.58–1.70 (2H, m), 1.78–1.88 (2H, m), 2.68–2.76 (1H, m), 3.14–3.23 (2H, m), 3.67–3.77 (2H, m), 3.77 (3H, s).

MS (ESI) m/z : 268 (M+H)⁺.

[参考例145] 1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-ヒドロキシ-4-(メトキシカルボニルエチニル)ピペリジン

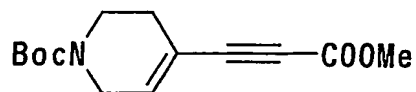


プロピオール酸 メチル (893 μ l) のテトラヒドロフラン (50 ml) 溶液に、 -78°C にて *n*-ブチルリチウム (1.57 規定ヘキサン溶液, 6.4 ml) を滴下した。30 分間攪拌後、1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-ピペリドン (2.0 g) のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液を加え、徐々に室温まで昇温し、一夜攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液 (50 ml) および酢酸エチル (50 ml) を加え、有機層を分離し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=3：1) を用いて精製し、標題化合物 (1.78 g) を淡黄色カラメル状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.46 (9H, s), 1.72–1.82 (2H, m), 1.90–2.00 (2H, m), 2.39 (1H, br. s), 3.30–3.38 (2H, m), 3.67–3.77 (2H, m), 3.79 (3H, s).

MS (ESI) m/z : 284 (M+H)⁺.

[参考例146] 1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-(メトキシカルボニルエチニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン

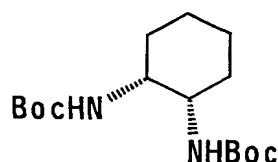


1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-ヒドロキシ-4-(メトキシカルボニルエチニル)ピペリジン (490 mg) のジクロロメタン (15 ml) 溶

液に、 -78°C にてピリジン (1.12 ml) およびトリフルオロメタンスルホン酸無水物 ($875\mu\text{l}$) を滴下した。1時間で室温まで昇温後、反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (50 ml) 及びジクロロメタン (10 ml) を加え、有機層を分離し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル = 5 : 1 → 2 : 1) で精製し、標題化合物 (249 mg) を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.48 (9H, s), 2.26–2.33 (2H, m), 3.51 (2H, t, $J=5.6\text{ Hz}$), 3.79 (3H, s), 4.00–4.05 (2H, m), 6.36 (1H, br. s).

[参考例147] *cis*- N^1, N^2 -ビス(*tert*-ブトキシカルボニル)-1, 2-シクロヘキサンジアミン

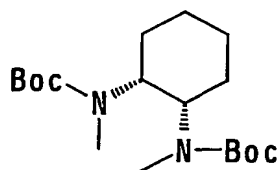


cis-1, 2-シクロヘキサンジアミン (4.79 ml) をジクロロメタン (200 ml) に溶解し、ジ-*tert*-ブチルジカルボナート (18.3 g)、1規定水酸化ナトリウム水溶液 (100 ml) を加え、室温で2時間攪拌した。有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄したのち、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、標題化合物 (17.2 g) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.40–1.71 (26H, m), 3.79 (2H, br. s), 4.84–4.86 (2H, m).

MS (ESI) m/z : 315 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[参考例148] *cis*- N^1, N^2 -ビス(*tert*-ブトキシカルボニル)- N^1, N^2 -ジメチル-1, 2-シクロヘキサンジアミン

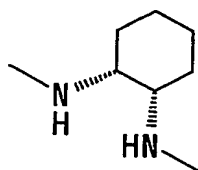


N, N-ジメチルホルムアミド (20 ml) を 0℃ に冷却し、60% 水素化ナトリウム (800 mg) を加えた。反応液に *cis*-N¹, N²-ビス (tert-ブトキシカルボニル) - 1, 2-シクロヘキサジアミン (3.14 g) を加え、同温で 30 分攪拌したのち、室温で 4 時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、ヘキサンで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、標題化合物 (2.16 g) を淡黄色固体として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.43–1.83 (26H, m), 2.89 (6H, br. s), 4.35 (2H, br. s).

MS (ESI) m/z: 343 (M+H)⁺.

[参考例 149] *cis*-N¹, N²-ジメチル- 1, 2-シクロヘキサジアミン塩酸塩



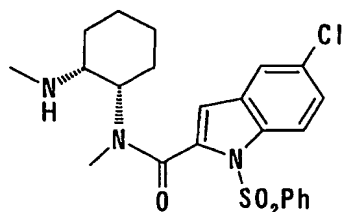
cis-N¹, N²-ビス (tert-ブトキシカルボニル) -N¹, N²-ジメチル- 1, 2-シクロヘキサジアミン (2.15 g) を、飽和塩酸エタノール溶液に溶解し、室温で 30 分攪拌した。溶媒を減圧下留去し、残さに酢酸エチルを加えて固体をろ取し、標題化合物 (1.19 g) を淡黄色固体として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.40–1.41 (2H, m), 1.7

1-1. 92 (6H, m), 2. 65 (6H, s), 3. 61 (2H, br. s).

MS (ESI) m/z : 143 (M+H)⁺.

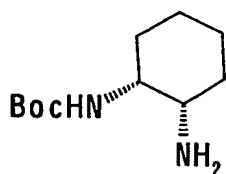
[参考例150] *cis*-N¹-[(1-ベンゼンスルホニル-5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]-N¹, N²-ジメチル-1, 2-シクロヘキサンジアミン



1-ベンゼンスルホニル-5-クロロインドール-2-カルボン酸 (890 mg) をクロロホルム (20 ml) に溶解し、塩化チオニル (2 ml)、N, N-ジメチルホルムアミド (1 滴) を加え、65℃で45分攪拌した。溶媒を減圧下に留去し、残さにジクロロメタン (10 ml) およびピリジン (10 ml) を加えた。反応液に、N, N-ジメチル-*cis*-1, 2-シクロヘキサンジアミン塩酸塩 (855 mg) のジクロロメタンとピリジンの等量混合溶液 (10 ml) を加え、室温で3日攪拌した。さらに55℃で4時間加熱攪拌し、反応液に水を加え、有機層を分離したのち、水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下に留去し、残さをシリカゲルを担体とするフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=2：1) で精製し、標題化合物 (738 mg) を黄土色固体として得た。

MS (ESI) m/z : 460 (M+H)⁺.

[参考例151] (1R, 2S)-N¹-tert-ブトキシカルボニル-1, 2-シクロヘキサンジアミン

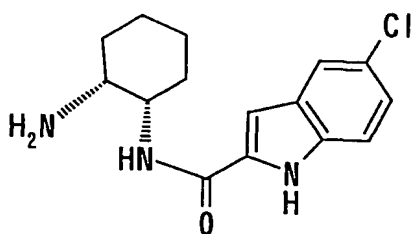


参考例 44～47 と同様な方法で、(1R, 2S) - 2-アミノ-1-シクロヘキサノール (J. Org. Chem., 1985 年, 50 巻, 4154 頁) から標題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.00–1.70 (8H, m), 1.45 (9H, s), 2.95–3.05 (1H, m), 3.60 (1H, br. s), 5.00 (1H, br. s).

MS (FAB) m/z : 215 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[参考例 152] (1S, 2R) - N^1 -[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]-1, 2-シクロヘキサンジアミン塩酸塩

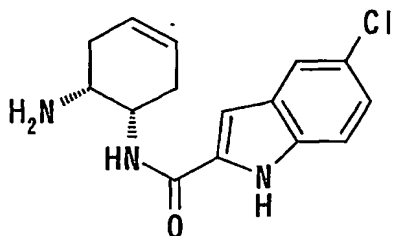


(1R, 2S) - N^1 -tert-ブトキシカルボニル-1, 2-シクロヘキサンジアミンから、参考例 52 と同様の方法により (1R, 2S) - N^1 -tert-ブトキシカルボニル- N^2 -[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]-1, 2-シクロヘキサンジアミンを得、続いて参考例 54 と同様に飽和塩酸エタノール溶液で脱保護して標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.30–1.50 (2H, m), 1.55–1.95 (6H, m), 3.02 (1H, br. s), 3.90–3.97 (1H, br. s), 7.15–7.19 (2H, m), 7.43 (1H, d,

$J=8.8\text{ Hz}$), 7.68 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$), 7.90 (1H, d, $J=8.1\text{ Hz}$).

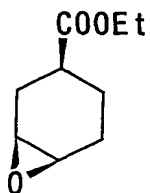
[参考例153] (±)-cis-N-[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]-4-シクロヘキセン-1,2-ジアミン



参考例30と同様の方法で、cis-4-シクロヘキセン-1,2-ジアミン塩酸塩 (EP 154788) および5-クロロインドール-2-カルボン酸から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.93 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 2.36 (m, 2H), 2.91 (dt, 1H, $J=5.6, 10.3\text{ Hz}$), 3.82 (m, 1H), 5.60 (s, 2H), 7.17 (m, 2H), 7.43 (d, 1H, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.69 (d, 1H, $J=1.7\text{ Hz}$), 8.32 (d, 1H, $J=8.6\text{ Hz}$).

[参考例154] (1R*, 3R*, 4S*)-3,4-エポキシシクロヘキサン-1-カルボン酸 エチルエステル

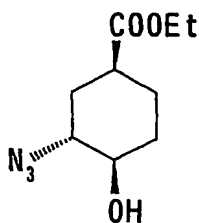


(1R*, 4R*, 5R*)-4-ヨード-6-オキサビシクロ[3.2.1]オクタン-7-オン (J. Org. Chem., 1996年, 61巻, 8687頁) (14.3g) をエタノール (130ml) に溶解し、氷冷下2規定水酸化

ナトリウム水溶液（34.5 ml）を加えたのち、室温で7時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、残さに水を加えてジクロロメタンで抽出したのち、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝83：17）で精製し、標題化合物（6.54 g）を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.25 (3H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 1.50–1.70 (2H, m), 1.71–1.82 (1H, m), 2.08–2.28 (4H, m), 3.16 (2H, s), 4.12 (2H, q, $J=7.1\text{ Hz}$).

[参考例155] (1R*, 3S*, 4S*)-3-アジド-4-ヒドロキシシクロヘキサン-1-カルボン酸 エチルエステル

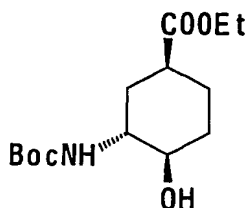


(1R*, 3R*, 4S*)-3,4-エポキシシクロヘキサン-1-カルボン酸 エチルエステル (13.6 g) をN, N-ジメチルホルムアミド (100 ml) に溶かし、室温にて塩化アンモニウム (6.45 g)、アジ化ナトリウム (7.8 g) を順次加えたのち、75℃で12時間攪拌した。溶媒を3分の1程度まで濃縮し、水および酢酸エチルで希釈し、3分間攪拌した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン＝1：4）で精製し、標題化合物 (15.8 g) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.28 (3H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 1.37–1.67 (2H, m), 1.86–1.95 (1H, m), 2.04–2.18 (2H, m), 2.32–2.43 (1H, m), 2.68–2.78

(1H, m), 3.40–3.60 (2H, m), 4.17 (2H, q, J=7.1Hz).

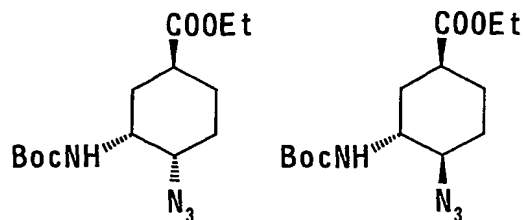
[参考例156] (1R*, 3S*, 4S*)-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-ヒドロキシシクロヘキサン-1-カルボン酸 エチルエステル



(1R*, 3S*, 4S*)-3-アジド-4-ヒドロキシシクロヘキサン-1-カルボン酸 エチルエステル (100mg) およびジ-tert-ブチルジカルボナート (133mg) を酢酸エチル (12ml) に溶解し、触媒量の10%パラジウム炭素を加え、水素気流下室温で12時間攪拌した。不溶物をろ過したのち、溶媒を減圧下留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=3:1) で精製し、標題化合物 (145mg) を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.28 (3H, t, J=7.1Hz), 1.45 (9H, s), 1.38–1.57 (2H, m), 1.86–1.95 (1H, m), 2.05–2.17 (1H, m), 2.29–2.39 (2H, m), 2.61–2.68 (1H, m), 3.25–3.66 (3H, m), 4.17 (2H, q, J=7.1Hz), 4.53 (1H, br. s).

[参考例157] (1R*, 3S*, 4R*)-4-アジド-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)シクロヘキサン-1-カルボン酸 エチルエステルおよび (1R*, 3S*, 4S*)-4-アジド-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)シクロヘキサン-1-カルボン酸 エチルエステル



(1R*, 3S*, 4S*)-3-tert-butoxycarbonylamino-4-azido-1-ethoxycarbonylcyclohexane (16 g) and triethylamine (38 ml) were dissolved in dichloromethane (150 ml), cooled to -78°C, then methanesulfonyl chloride (13 ml) was added dropwise. The mixture was stirred at 0°C for 30 min, then at room temperature for 2 h. The mixture was diluted with dichloromethane, washed with saturated sodium bicarbonate solution and saturated brine, dried over magnesium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The crude (1R*, 3S*, 4S*)-3-tert-butoxycarbonylamino-4-methanesulfonyloxy-1-ethoxycarbonylcyclohexane was obtained.

The crude product was dissolved in N,N-dimethylformamide (100 ml), and sodium azide (18 g) was added. The mixture was stirred at 75°C for 12 h. The solvent was concentrated to 1/3, and the residue was washed with AcOEt and stirred for 3 h. The organic layer was separated, washed with saturated brine, dried over magnesium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (ethyl acetate:hexane = 1:4) to give the title compound [(1R*, 3S*, 4R*)-isomer, 6.74 g] and [(1R*, 3S*, 4S*)-isomer, 1.32 g] as colorless solids.

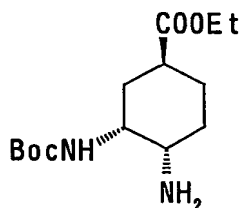
(1R*, 3S*, 4R*)-isomer:

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.26 (3H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 1.45 (9H, s), 1.38–2.33 (6H, m), 2.57–2.68 (1H, m), 3.77–4.20 (4H, m), 4.63 (1H, br. s).

(1R*, 3S*, 4S*)-体:

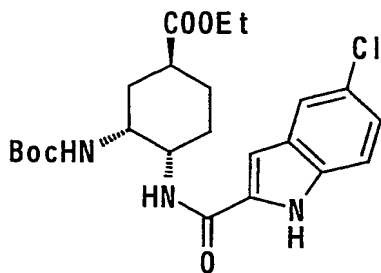
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.27 (3H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 1.46 (9H, s), 1.53–2.30 (6H, m), 2.50–2.65 (1H, m), 3.42–3.72 (2H, m), 4.15 (2H, q, $J=7.1\text{ Hz}$), 4.67 (1H, br. s).

[参考例158] (1R*, 2S*, 4R*)-N²-tert-ブトキシカルボニル-4-エトキシカルボニル-1, 2-シクロヘキサンジアミン



(1R*, 3S*, 4R*)-4-アジド-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)シクロヘキサン-1-カルボン酸 エチルエステル (5.4 g) をエタノール (10 ml) および酢酸エチル (10 ml) の混合溶媒に溶解し、触媒量の10%パラジウム炭素を加え、水素気流下室温にて20時間攪拌した。不溶物をろ過したのち、減圧下溶媒を留去し、標題化合物 (4.7 g) を淡黄色油状物として得た。

[参考例159] (1R*, 2S*, 4R*)-N²-tert-ブトキシカルボニル-N¹-[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]-4-エトキシカルボニル-1, 2-シクロヘキサンジアミン

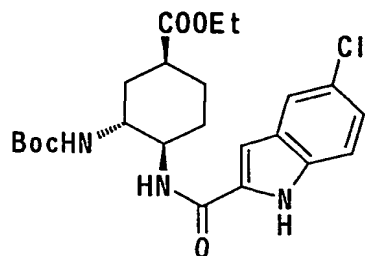


(1R*, 2S*, 4R*)-N²-tert-ブトキシカルボニル-4-エト

キシカルボニル-1, 2-シクロヘキサンジアミン (4.62 g) をジクロロメタン (50 ml) に溶解し、室温にて5-クロロインドール-2-カルボン酸 (3.63 g)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物 (2.43 g)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩 (3.45 g) を加え、12時間攪拌した。反応液に0.1規定塩酸を加え、ジクロロメタンで抽出したのち、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン=2:3) で精製し、標題化合物 (5.3 g) を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.26 (3H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 1.43 (9H, s), 1.35-2.46 (7H, m), 3.91-4.02 (1H, m), 4.10-4.22 (2H, m), 4.79 (1H, br. s), 6.79 (1H, s), 7.18-7.40 (2H, m), 7.59 (1H, s), 8.00 (1H, br. s), 9.13 (1H, br. s).

[参考例160] (1R*, 2R*, 4S*)-N²-tert-ブトキシカルボニル-N¹-[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]-4-エトキシカルボニル-1, 2-シクロヘキサンジアミン



1) 参考例157で得た (1R*, 3S*, 4S*)-4-アジド-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)シクロヘキサン-1-カルボン酸エチルエステルから、参考例158と同様な方法で、(1R*, 2R*, 4S*)-N²-tert-ブトキシカルボニル-N¹-[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]-4-エトキシカルボニル-1, 2-シクロ

ヘキサンジアミンを得た。

2) 上記の生成物から、参考例159と同様な方法で、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.22–1.72 (6H, m), 1.34 (9H, s), 2.15–2.28 (2H, m), 2.41–2.49 (1H, m), 2.85 (1H, brs), 3.62–3.75 (1H, m), 3.78–3.92 (1H, m), 4.12–4.28 (2H, m), 4.56–4.63 (1H, m), 6.88 (1H, brs), 7.20 (1H, dd, $J=8.8$ and 2.0Hz), 7.33 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.52–7.57 (1H, m), 7.59 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 9.24 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 464 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[参考例161] (1S, 3S, 4R)–3, 4–エポキシシクロヘキサン–1–カルボン酸 エチルエステル

(1S, 4S, 5S)–4–ヨード–6–オキサビシクロ[3.2.1]オクタン–7–オン (J. Org. Chem., 1996年, 61巻, 8687頁) (89.3g) をエタノール (810ml) に溶解し、2規定水酸化ナトリウム水溶液 (213ml) を加えたのち、室温で3時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、残さに水を加え、ジクロロメタンで抽出したのち、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=17:3) で精製し、標題化合物 (41.2g) を淡黄褐色油状物として得た。

$[\alpha]_D -58^\circ$ ($C=1.0$, クロロホルム) .

[参考例162] (1S, 3R, 4R)–3–アジド–4–ヒドロキシシクロヘキサン–1–カルボン酸 エチルエステル

(1S, 3S, 4R)–3, 4–エポキシシクロヘキサン–1–カルボン酸 エチルエステル (41g) をN, N–ジメチルホルムアミド (300ml) に溶

かし、室温にて塩化アンモニウム（19.3 g）、アジ化ナトリウム（23.5 g）を順次加えたのち、75℃で13時間攪拌した。反応液をろ過し、ろ液を濃縮して400mlの溶媒を留去し、残さに先のろ取物を入れ、水を加え溶解させた。酢酸エチルで抽出し、有機層を水および飽和食塩水で洗浄したのち、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、標題化合物（51.5 g）を油状物として得た。

$[\alpha]_D + 8^\circ$ (C=1.0, クロロホルム)

[参考例163] (1S, 3R, 4R) - 3 - (tert-ブトキシカルボニルアミノ) - 4 - ヒドロキシシクロヘキサン - 1 - カルボン酸 エチルエステル
(1S, 3R, 4R) - 3 - アジド - 4 - ヒドロキシシクロヘキサン - 1 - カルボン酸 エチルエステル (51.2 g) およびジ-tert-ブチルジカルボナート (68.1 g) を酢酸エチル (1000ml) に溶解し、5%パラジウム炭素を加え、室温下水素圧5 kg/cm²で16時間攪拌した。不溶物をろ過したのち、溶媒を減圧下濃縮し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=4：1）で精製し、ヘキサンを加え固化し、標題化合物（53.6 g）を無色結晶として得た。

$[\alpha]_D + 25^\circ$ (C=1.0, クロロホルム) .

[参考例164] (1S, 3R, 4S) - 4 - アジド - 3 - (tert-ブトキシカルボニルアミノ) シクロヘキサン - 1 - カルボン酸 エチルエステル および (1S, 3R, 4R) - 4 - アジド - 3 - (tert-ブトキシカルボニルアミノ) シクロヘキサン - 1 - カルボン酸 エチルエステル

(1S, 3R, 4R) - 3 - (tert-ブトキシカルボニルアミノ) - 4 - ヒドロキシシクロヘキサン - 1 - カルボン酸 エチルエステル (53.5 g) およびトリエチルアミン (130ml) をジクロロメタン (500ml) に溶解し、-10~-15℃に冷却下にメタンスルホニルクロリド (42ml) を滴下した。同温にて20分間攪拌したのち、室温まで30分を要して昇温し、さらに

2時間攪拌した。反応液を0℃に冷却し、0.5規定塩酸(800ml)を滴下して、ジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、粗製の(1S, 3R, 4R)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-4-(メタンスルホニルオキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸 エチルエステルを得た。

上記粗製の(1S, 3R, 4R)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-4-(メタンスルホニルオキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸 エチルエステルをN, N-ジメチルホルムアミド(335ml)に溶解し、アジ化ナトリウム(60.5g)を加え、68~73℃で16時間攪拌した。反応液をろ過し、ろ液を濃縮して250mlの溶媒を留去した。残さと先のろ取物を合わせ、水に溶解し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=1:4)で精製し、標題化合物の(1S, 3R, 4S)-体(18.4g)および標題化合物の(1S, 3R, 4R)-体、(3.3g)をそれぞれ無色固体として得た。

(1S, 3R, 4S)-体: $[\alpha]_D^{25} + 62^\circ$ (C=1.0, クロロホルム)。

(1S, 3R, 4R)-体: $[\alpha]_D^{25} - 19^\circ$ (C=1.0, クロロホルム)。

[参考例165] (1S, 2R, 4S)-N²-(tert-ブトキシカルボニル)-4-エトキシカルボニル-1, 2-シクロヘキサンジアミン

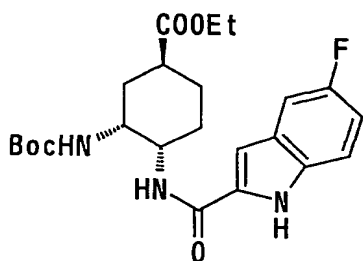
(1S, 3R, 4S)-4-アジド-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)シクロヘキサン-1-カルボン酸 エチルエステル(4.0g)をエタノール(150ml)および酢酸エチル(150ml)の混合溶媒に溶解し、5%パラジウム炭素(0.5g)を加え、水素気流下室温にて17時間攪拌した。不溶物をろ去したのち、減圧下溶媒を留去し、標題化合物(4.2g)を薄黄色油状物として得た。

[参考例166] (1S, 2R, 4S) -N²- (tert-ブトキシカルボニル) -N¹- [(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] -4-エトキシカルボニル-1, 2-シクロヘキサンジアミン

(1S, 3R, 4S) -N²- (tert-ブトキシカルボニル) -4-エトキシカルボニル-1, 2-シクロヘキサンジアミン (4.2 g) をジクロロメタン (50 ml) に溶解し、室温にて5-クロロインドール-2-カルボン酸 (3.33 g)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物 (2.52 g)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩 (3.15 g) を加え、12時間攪拌した。反応液に0.1規定塩酸を加え、ジクロロメタンで抽出したのち、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン=1:1) で精製し、標題化合物 (4.36 g) を無色固体として得た。

$[\alpha]_D - 27^\circ$ (C=1.0, クロロホルム) .

[参考例167] (1S, 2R, 4S) -N²- (tert-ブトキシカルボニル) -4-エトキシカルボニル-N¹- [(5-フルオロインドール-2-イル) カルボニル] -1, 2-シクロヘキサンジアミン



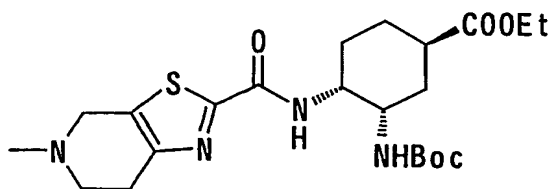
(1S, 3R, 4R) -4-アジド-3-(N-tert-ブトキシカルボニルアミノ) シクロヘキサン-1-カルボン酸 エチルエステル (500 mg) をメタノール (10 ml) に溶解し、10%パラジウム炭素 (50 mg) を加え、水素気流下攪拌した。3時間後反応を停止し、触媒を濾過後溶媒を減圧下濃縮し

た。残さをジクロロメタン（10 ml）、N, N-ジメチルホルムアミド（10 ml）に溶解し、5-フルオロインドール-2-カルボン酸（345 mg）、1-エチル-3-（3-ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド 塩酸塩（460 mg）、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール（325 mg）、N-メチルモルホリン（485 mg）を加え、室温で15時間攪拌した。溶媒を減圧下留去したのち、ジクロロメタンを加え、飽和炭酸水素ナトリウム溶液で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（メタノール：ジクロロメタン=1：50）にて精製し、標題化合物（740 mg）を淡黄色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.26 (3H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 1.52 (9H, s), 1.67–2.41 (7H, m), 3.97 (1H, br. s), 4.15 (2H, q, $J=7.1\text{ Hz}$), 4.08–4.22 (1H, m), 6.83 (1H, s), 7.00–7.05 (1H, m), 7.32–7.36 (1H, m), 8.02 (1H, s), 9.51 (1H, s).

MS (FAB) m/z : 448 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

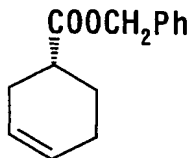
[参考例168] (1R*, 2S*, 4R*)-N²-(tert-ブトキシカルボニル)-4-エトキシカルボニル-N¹-[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]-1, 2-シクロヘキサンジアミン



参考例48と同様な方法で、(1R*, 2S*, 4R*)-N²-(tert-ブトキシカルボニル)-4-エトキシカルボニル-1, 2-シクロヘキサンジアミンと5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジ

ン-2-カルボン酸 リチウム塩から標題化合物を得た。

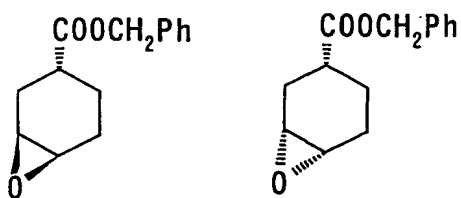
[参考例169] (±)-3-シクロヘキセン-1-カルボン酸 ベンジルエステル



(±)-3-シクロヘキセン-1-カルボン酸 (50 g) をN, N-ジメチルホルムアミド (550 ml) に溶解し、氷冷下トリエチルアミン (170 ml)、ベンジルブロミド (61 ml) を加え室温で12時間攪拌した。水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄したのち、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残さをシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=3:1) で精製し、標題化合物 (70.8 g) を赤褐色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.66–1.76 (1H, m), 2.00–2.13 (3H, m), 2.27–2.29 (2H, m), 2.58–2.65 (1H, m), 5.13 (2H, s), 5.66 (2H, br. s), 7.29–7.38 (5H, m).

[参考例170] (1R*, 3S*, 4R*)-3, 4-エポキシシクロヘキサン-1-カルボン酸 ベンジルエステル



(±)-3-シクロヘキセン-1-カルボン酸 ベンジルエステル (40 g) をジクロロメタン (500 ml) に溶解し、氷冷下4-クロロ過安息香酸 (86 g) を加え2時間攪拌した。10%チオ硫酸ナトリウム水溶液を加え20

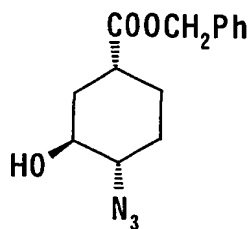
分撈拌したのち、有機層を分離し、飽和炭酸水素ナトリウム溶液および飽和食塩水で洗浄したのち、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン＝１：９）にて精製し、標題化合物（２３．４ｇ）と（１Ｒ＊，３Ｒ＊，４Ｓ＊）－３，４－エポキシシクロヘキサン－１－カルボン酸 ベンジルエステル（１２．１ｇ）を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : １．３９－１．４９（１Ｈ，ｍ），１．７５－１．８２（１Ｈ，ｍ），１．９０－２．０４（３Ｈ，ｍ），２．３０（１Ｈ，ｄ， $J=14.9, 4.9\text{ Hz}$ ），２．５４－２．６１（１Ｈ，ｍ），３．１２－３．１４（１Ｈ，ｍ），３．２２－３．２４（１Ｈ，ｍ），５．１２（２Ｈ，ｓ），７．３０－７．３９（５Ｈ，ｍ）。

MS (FAB) m/z : 233 ($M+H$) $^+$.

[参考例 171]

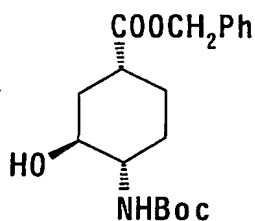
（１Ｒ＊，３Ｓ＊，４Ｓ＊）－４－アジド－３－ヒドロキシシクロヘキサン－１－カルボン酸 ベンジルエステル



（１Ｒ＊，３Ｓ＊，４Ｒ＊）－３，４－エポキシシクロヘキサン－１－カルボン酸 ベンジルエステル（５２．３ｇ）を N,N -ジメチルホルムアミド（１０００ｍｌ）に溶解し、塩化アンモニウム（２１．９ｇ）、アジ化ナトリウム（１８．１ｇ）を加え７０℃に加熱して２４時間撈拌した。溶媒を減圧下留去し、残さに水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄したのち、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、標題化合物（６１．８ｇ）を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.51–1.66 (2H, m), 1.91–1.98 (1H, m), 2.07–2.10 (1H, m), 2.27–2.32 (1H, m), 2.51–2.52 (1H, m), 2.81–2.86 (1H, m), 3.30–3.36 (1H, m), 3.70–3.75 (1H, m), 5.13 (2H, s), 7.30–7.39 (5H, m).

[参考例172] (1R*, 3S*, 4S*)-4-(N-tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-ヒドロキシシクロヘキサン-1-カルボン酸 ベンジルエステル

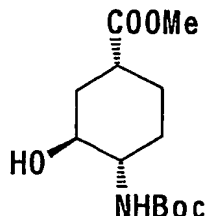


(1R*, 3S*, 4S*)-4-アジド-3-ヒドロキシシクロヘキサン-1-カルボン酸 ベンジルエステル (5.27 g) をテトラヒドロフラン (25 ml) に溶解し、トリフェニルホスフィン (5.53 g) および水 (0.55 ml) を加え室温で20時間攪拌した。反応液に、ジ-tert-ブチルジカルボナート (4.82 g) を加え、さらに2時間攪拌を続けた。溶媒を減圧下留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=2:1) で精製し、標題化合物 (6.22 g) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.44 (9H, s), 1.59–1.66 (2H, m), 1.88–2.00 (2H, m), 2.29–2.32 (1H, m), 2.80–2.85 (1H, m), 3.02 (1H, br. s), 3.42 (1H, br. s), 3.59–3.65 (1H, m), 4.56 (1H, br. s), 5.12 (2H, q, $J=12.5\text{ Hz}$), 7.30–7.38 (5H, m).

MS (FAB) m/z : 350 ($M+H$)⁺.

[参考例173] (1R*, 3S*, 4S*)-4-N-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-ヒドロキシシクロヘキサン-1-カルボン酸 メチルエステル



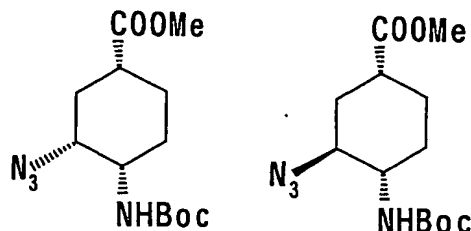
(1R*, 3S*, 4S*)-4-N-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-ヒドロキシシクロヘキサン-1-カルボン酸 ベンジルエステル (2.54 g) を酢酸エチル (15 ml) に溶解し、触媒量の10%パラジウム炭素を加え水素気流下室温で20時間攪拌した。触媒をろ去し、ろ液を減圧下濃縮し、(1R*, 3S*, 4S*)-4-N-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-ヒドロキシシクロヘキサン-1-カルボン酸を無色油状物として得た。これをメタノール (8 ml) とトルエン (15 ml) の混合溶液に溶解し、氷冷下トリメチルシリルジアゾメタン2規定溶液 (10 ml) を加え室温にて30分攪拌した。溶媒を減圧下留去し、シリカゲルカラムクロマトフラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=1:1) で精製し、標題化合物 (1.82 g) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.44 (9H, s), 1.36–2.32 (7H, m), 2.74–2.82 (1H, m), 3.04 (1H, br. s), 3.33–3.47 (1H, m), 3.55–3.65 (1H, m), 3.68 (3H, s), 4.56 (1H, br. s).

MS (FAB) m/z : 274 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[参考例174] (1R*, 3R*, 4S*)-3-アジド-4-N-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)シクロヘキサン-1-カルボン酸 メチルエステル および (1R*, 3R*, 4R*)-3-アジド-4-N-(tert-ブト

キシカルボニルアミノ) シクロヘキサン-1-カルボン酸 メチルエステル



(1R*, 3S*, 4S*)-4-N-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-ヒドロキシシクロヘキサン-1-カルボン酸 メチルエステル (1.81 g) をジクロロメタン (36 ml) に溶解し、-78℃にてトリエチルアミン (4.6 ml)、メタンスルホニルクロリド (1.63 ml) を加え、30分後0℃まで昇温し、さらに30分攪拌した。1規定塩酸を加え、ジクロロメタンで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄したのち、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、粗製の(1R*, 3S*, 4S*)-4-N-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-(メタンスルホニルオキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸メチルエステルを得た。

粗製の(1R*, 3S*, 4S*)-4-N-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-(メタンスルホニルオキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸 メチルエステルをN,N-ジメチルホルムアミド (23 ml) に溶解し、アジ化ナトリウム (1.29 g) を加え、70℃に加熱して12時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄したのち、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残さをフラッシュカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル：ヘキサン=3：17) で精製し、(1R*, 3R*, 4R*)-3-アジド-4-(N-tert-ブトキシカルボニルアミノ)シクロヘキサン-1-カルボン酸 メチルエステル (85 mg) と (1R*, 3R*, 4S*)-3-アジド-4-(N-tert-ブトキシカルボニルアミノ)シクロヘキサン-1-カルボン酸 メチルエステル (590 mg) を無色油状物として得た。

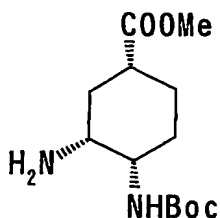
(1R*, 3R*, 4S*)-体: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.45 (9H, s), 1.35–2.35 (7H, m), 2.45–2.55 (1H, m), 3.73 (3H, s), 3.67–3.84 (2H, m), 4.70 (1H, br. s).

MS (FAB) m/z : 299 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

(1R*, 3R*, 4R*)-体: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.45 (9H, s), 1.56–2.25 (7H, m), 2.68–2.80 (1H, m), 3.70 (3H, s), 3.48–3.68 (2H, m), 4.56 (1H, br. s).

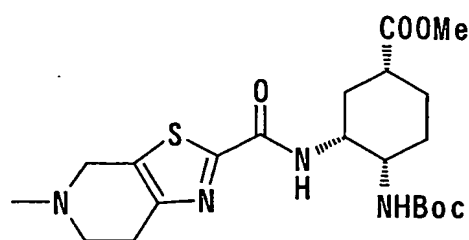
MS (FAB) m/z : 299 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

[参考例175] (1R*, 2S*, 4S*)-N¹-(tert-ブトキシカルボニル)-4-メトキシカルボニル-1, 2-シクロヘキサンジアミン



(1R*, 3R*, 4S*)-3-アジド-4-(N-tert-ブトキシカルボニルアミノ)シクロヘキサン-1-カルボン酸メチルエステル (230mg) を酢酸エチル (8ml) に溶解し、触媒量の10%パラジウム炭素を加え、水素気流下20時間攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液を減圧下濃縮し、標題化合物 (220mg) を淡黄色油状物として得た。

[参考例176] (1R*, 2S*, 4S*)-N¹-(tert-ブトキシカルボニル)-4-メトキシカルボニル-N²-[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]-1, 2-シクロヘキサンジアミン

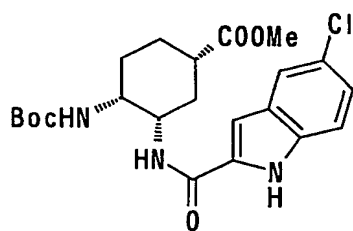


参考例 48 と同様の方法で、(1R*, 2S*, 4S*)-N¹-(tert-ブトキシカルボニル)-4-メトキシカルボニル-1, 2-シクロヘキサンジアミンと 5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボン酸 リチウム塩から標題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.46 (9H, s), 1.53-1.95 (5H, m), 2.17-2.24 (1H, m), 2.50 (3H, s), 2.50-2.53 (1H, m), 2.80-2.96 (4H, m), 3.67 (3H, s), 3.69-3.74 (1H, m), 4.10 (2H, br. s), 4.88 (1H, br. s).

MS (FAB) m/z: 453 (M+H)⁺.

[参考例 177] (1R*, 2S*, 4S*)-N¹-(tert-ブトキシカルボニル)-4-メトキシカルボニル-N²-[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]-1, 2-シクロヘキサンジアミン



参考例 159 と同様の方法で、(1R*, 2S*, 4S*)-N¹-(tert-ブトキシカルボニル)-4-メトキシカルボニル-1, 2-シクロヘキサンジアミンおよび 5-クロロインドール-2-カルボン酸から標題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.33 (9H, s), 1.42-2.47

(6H, m), 2.78–2.88 (1H, m), 3.70 (3H, s), 3.86–4.15 (2H, m), 4.65–4.75 (1H, m), 6.86 (1H, br. s), 7.18–7.38 (2H, m), 7.57–7.61 (1H, m), 8.32 (1H, br. s).

MS (ESI) m/z : 450 (M+H)⁺.

[参考例178] (1R, 3S, 4R)–3, 4–エポキシシクロヘキサン–1–カルボン酸 ベンジルエステル

1) 参考例169と同様の方法で、(1R)–3–シクロヘキセン–1–カルボン酸 (J. Am. Chem. Soc., 1978年, 100巻, 5199頁) から、(1R)–3–シクロヘキセン–1–カルボン酸 ベンジルエステルを得た。

2) 参考例170と同様の方法で、上記の生成物から標題化合物を得た。

MS (FAB) m/z : 233 (M+H)⁺.

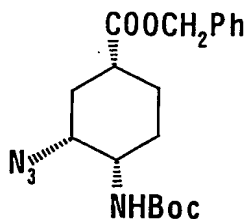
[参考例179] (1R, 3S, 4S)–4–(N–tert–ブトキシカルボニルアミノ)–3–ヒドロキシシクロヘキサン–1–カルボン酸 ベンジルエステル

1) 参考例171と同様の方法で、(1R, 3S, 4R)–3, 4–エポキシシクロヘキサン–1–カルボン酸 ベンジルエステルから、(1R, 3S, 4S)–4–アジド–3–ヒドロキシシクロヘキサン–1–カルボン酸 ベンジルエステルを得た。

2) 参考例172と同様の方法で、上記の生成物から標題化合物を得た。

MS (FAB) m/z : 350 (M+H)⁺.

[参考例180] (1R, 3R, 4S)–3–アジド–4–(N–tert–ブトキシカルボニルアミノ)シクロヘキサン–1–カルボン酸 ベンジルエステル

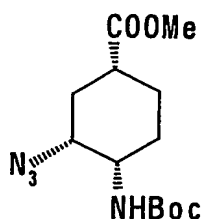


参考例174と同様の方法で、(1R, 3S, 4S)-4-(N-tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-ヒドロキシシクロヘキサン-1-カルボン酸ベンジルエステルから標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.45 (9H, s), 1.52-1.66 (2H, m), 1.83-2.01 (3H, m), 2.20-2.28 (1H, m), 2.51-2.54 (1H, m), 3.77 (2H, br. s), 4.70 (1H, br. s), 5.15 (2H, ABq, $J=12.2\text{ Hz}$), 7.33-7.38 (5H, m).

MS (FAB) m/z : 375 ($M+H$) $^+$.

[参考例181] (1R, 3R, 4S)-3-アジド-4-(N-tert-ブトキシカルボニルアミノ)シクロヘキサン-1-カルボン酸メチルエステル



(1R, 3R, 4S)-3-アジド-4-(N-tert-ブトキシカルボニルアミノ)シクロヘキサン-1-カルボン酸ベンジルエステル (3.5 g) をテトラヒドロフラン (130 ml)、水 (16 ml) に溶解し、氷冷下水酸化リチウム (291 mg) を加え、10分後室温に戻し攪拌を続けた。20時間後反応を停止し、溶媒を減圧下留去後得られた残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィー (メタノール: ジクロロメタン=1:20) に付し、(1R, 3R, 4S)-3-アジド-4-(N-tert-ブトキシカルボニルアミノ)

シクロヘキサン-1-カルボン酸 (3.34 g) を淡黄色油状物として得た。これをメタノール (18 ml)、トルエン (64 ml) に溶解し、氷冷下トリメチルシリルジアゾメタン (2M溶液, 6.1 ml) を加え、10分後室温に戻して攪拌した。2時間後反応を停止し、溶媒を減圧下留去したのち、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン=1:4) で精製し、標題化合物 (3.35 g) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.45 (9H, s), 1.57–1.63 (2H, m), 1.82–1.85 (1H, m), 1.95–1.99 (2H, m), 2.20–2.28 (1H, m), 2.48–2.51 (1H, m), 3.73 (3H, s), 3.78 (2H, br. s), 4.70–4.72 (1H, m).

MS (FAB) m/z : 299 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

[参考例182] (1S, 2R, 4R)- N^1 -(tert-ブトキシカルボニル)-4-メトキシカルボニル- N^2 -[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]-1, 2-シクロヘキサンジアミン

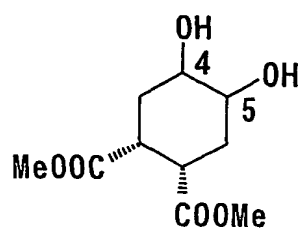
1) 参考例175と同様の方法で、(1R, 3R, 4S)-3-アジド-4-(N-tert-ブトキシカルボニルアミノ)シクロヘキサン-1-カルボン酸メチルエステルから、(1S, 2R, 4R)- N^1 -(tert-ブトキシカルボニル)-4-メトキシカルボニル-1, 2-シクロヘキサンジアミンを得た。

2) 参考例176と同様の方法で、上記の生成物と5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボン酸 リチウム塩から標題化合物を得た。

MS (FAB) m/z : 453 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

[参考例183] (1R*, 2S*, 4S*, 5R*)-4, 5-ジヒドロキシ-1, 2-シクロヘキサンジカルボン酸 ジメチルエステル および (1R*,

2 S*, 4 R*, 5 S*) - 4, 5-ジヒドロキシ-1, 2-シクロヘキサンジカルボン酸 ジメチルエステルの混合物

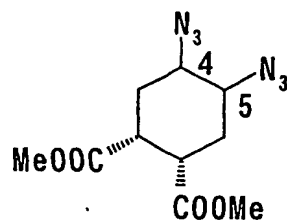


4,5-cis

(±) - c i s - 4 - シクロヘキセン - 1, 2 - ジカルボン酸 ジメチルエステル (20 g) を水 (30 ml) とアセトニトリル (90 ml) の混合溶媒に溶解し、N-メチルモルホリン-N-オキシド (18 g) とマイクロカプセル化オスミウム (1.0 g) を加えて室温で17時間攪拌した。反応液を40℃に加熱し5時間攪拌したのち、N-メチルモルホリン-N-オキシド (11 g) を加え40℃で41時間攪拌した。マイクロカプセル化オスミウムを濾去し、濾液を減圧下濃縮した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 4) で精製し、原料 (5.0 g) を回収し、標題化合物 (6.2 g) を無色油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.09–2.13 (4H, br. s), 3.13 (2H, br. s), 3.68 (6H, s), 3.90 (2H, br. s)
 $\text{MS (FAB) } m/z$: 233 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[参考例184] (1 R*, 2 S*, 4 R*, 5 S*または1 R*, 2 S*, 4 S*, 5 R*) - 4, 5-ジアジド-1, 2-シクロヘキサンジカルボン酸 ジメチルエステル

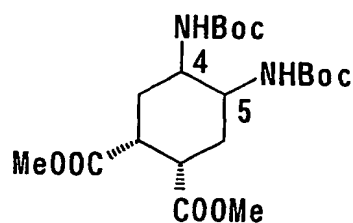


4,5-cis

参考例 127 と同様の方法で、(1R*, 2S*, 4S*, 5R*)-4,5-ジヒドロキシー-1,2-シクロヘキサンジカルボン酸 ジメチルエステルおよび (1R*, 2S*, 4R*, 5S*)-4,5-ジヒドロキシー-1,2-シクロヘキサンジカルボン酸 ジメチルエステルの混合物から主成分として標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.81–3.13 (6H, m), 3.64–3.71 (2H, m), 3.73 (6H, s)

[参考例 185] (1R*, 2S*, 4R*, 5S* または 1R*, 2S*, 4S*, 5R*)-4,5-ビス(*tert*-ブトキシカルボニルアミノ)-1,2-シクロヘキサンジカルボン酸 ジメチルエステル



4,5-cis

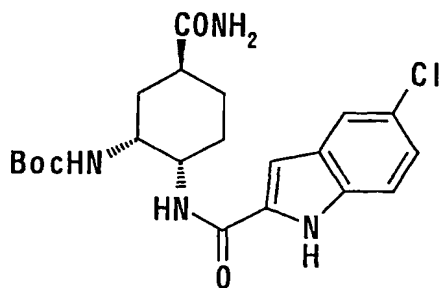
(1R*, 2S*, 4R*, 5S* または 1R*, 2S*, 4S*, 5R*)-4,5-ジアジド-1,2-シクロヘキサンジカルボン酸 ジメチルエステル (900 mg) をテトラヒドロフラン (100 ml) に溶解し、ジ-*tert*-ブチルジカルボナート (3 g) と 10%パラジウム炭素 (180 mg) を加え、水素気流下 22 時間攪拌した。触媒を濾去したのち、ろ液にジ-*tert*-ブチルジカルボナート (1.5 g) と 10%パラジウム炭素 (90 mg) を加え水素気流下 5

時間反応させた。触媒を濾去し、濾液を濃縮し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝1：1→2：3）で精製し、標題化合物（570mg）を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.44 (18H, s), 2.08 (4H, br. s), 2.87 (2H, br. s), 3.69 (6H, s), 3.83 (2H, br. s), 4.98 (2H, br. s)

MS (FAB) m/z : 431 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[参考例186] (1R*, 2S*, 4R*)-N²-(tert-ブトキシカルボニル)-4-カルバモイル-N¹-[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]-1, 2-シクロヘキサンジアミン

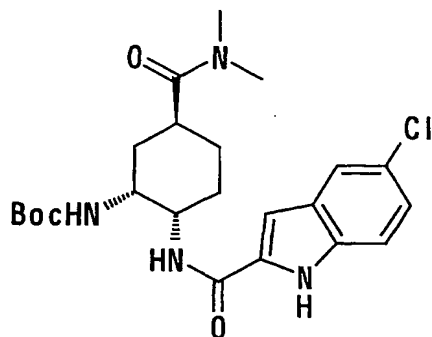


(1R*, 2S*, 4R*)-N²-(tert-ブトキシカルボニル)-N¹-[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]-4-エトキシカルボニル-1, 2-シクロヘキサンジアミン (590mg) をエタノール (3ml) およびテトラヒドロフラン (6ml) の混合溶媒に溶解し、1規定水酸化ナトリウム水溶液 (2.5ml) を室温にて加え、12時間攪拌した。溶媒を留去し、(1R*, 2S*, 4R*)-N²-(tert-ブトキシカルボニル)-4-カルボキシー-N¹-[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]-1, 2-シクロヘキサンジアミンのナトリウム塩を得た。これをN, N-ジメチルホルムアミド (4ml) に懸濁し、室温にてジ-tert-ブチルジカルボナート (654mg)、炭酸水素アンモニウム (1g) を加え、18時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、水を加え、クロロホルムで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗

浄したのち、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン：メタノール＝47：3）で精製し、標題化合物（82mg）を無色固体として得た。

MS (ESI) m/z : 435 (M+H)⁺.

〔参考例187〕 (1S, 2R, 4S) -N²-(tert-ブトキシカルボニル) -N¹-[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル] -4-(N, N-ジメチルカルバモイル) -1, 2-シクロヘキサンジアミン



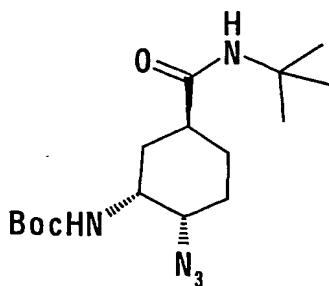
(1S, 2R, 4S) -N²-(tert-ブトキシカルボニル) -N¹-[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル] -4-(エトキシカルボニル) -1, 2-シクロヘキサンジアミン (1.5g) をテトラヒドロフラン (10ml) およびエタノール (10ml) に溶解し、5規定水酸化ナトリウム水溶液 (1.29ml) を加え、室温で18時間攪拌した。反応液に10%クエン酸水溶液を加え弱酸性にし、減圧下濃縮し、酢酸エチルで抽出したのち、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残さをN, N-ジメチルホルムアミド (20ml) に溶解し、ジメチルアミン 塩酸塩 (791mg)、1-(3-ジメチルアミノプロピル) -3-エチルカルボジイミド 塩酸塩 (806mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物 (644mg) およびトリエチルアミン (2.24ml) を加え、室温で7時間攪拌した。さらにジメチルアミン 塩酸塩 (527mg)、1-(3-ジメチルアミノプロピル) -3-エチルカルボジイミド 塩酸塩 (620mg)、

1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物 (495mg) およびトリエチルアミン (896ml) を追加し、室温で15時間攪拌した。反応液を濃縮し、炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄したのち、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン：メタノール=95：5) で精製し、標題化合物 (1.49g) を淡黄色アモルファス状固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.52 (9H, s), 1.71 (1H, m), 1.89 (2H, m), 2.13 (1H, m), 2.30 (1H, m), 2.65 (1H, s), 2.89 (3H, s), 3.07 (3H, s), 4.01 (1H, br. s), 4.20 (1H, s), 4.82 (1H, br. s), 6.79 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 7.23 (1H, dd, $J=8.5, 2.0\text{Hz}$), 7.35 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.59 (1H, s), 8.02 (1H, s), 9.54 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 462 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[参考例188] (1S, 2R, 4S) - 1-アジド-2- (N-tert-ブトキシカルボニルアミノ) - 4- [N- (tert-ブチル) カルバモイル] シクロヘキサン



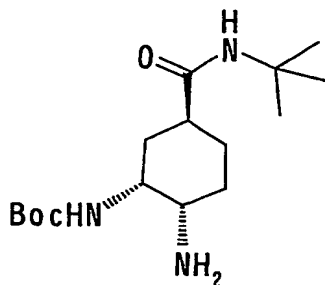
(1S, 2R, 4S) - 1-アジド-2- (N-tert-ブトキシカルボニルアミノ) - 4-tert-ブトキシカルボニルシクロヘキサン (509mg) をテトラヒドロフラン (40.0ml) に溶解し、氷冷下に水酸化リチウム (111mg) および水 (5.0ml) を順次加え、室温で36.5時間攪拌した。溶媒を減圧

下留去し、残さに水、1規定塩酸(4.64ml)を加え、再度減圧下留去し、粗製の(1S, 2R, 4S)-1-アジド-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-4-カルボキシシクロヘキサンを得た。ついで、この粗製物にジクロロメタン(25ml)、N,N-ジメチルホルムアミド(260 μ l)を加えて氷冷下攪拌し、さらにオキザリルクロリド(216 μ l)を加え、室温で1時間攪拌した。続けてこの反応液に、氷冷下、tert-ブチルアミン(1130 μ l)を加え、室温で14時間攪拌した。反応液に、水、ジクロロメタンを加えて分液操作後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残さをシリカゲルを担体として用いたフラッシュカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=2：1)に付し、標題化合物(197mg)を淡黄色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.25-1.35 (9H, m), 1.35-1.45 (9H, m), 1.55-2.00 (6H, m), 2.20-2.30 (1H, m), 3.70-4.80 (3H, m), 5.30-5.45 (1H, m).

MS (FAB) m/z : 340 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[参考例189] (1S, 2R, 4S)- N^2 -(tert-ブトキシカルボニル)-4-[N-(tert-ブチル)カルバモイル]-1,2-シクロヘキサンジアミン

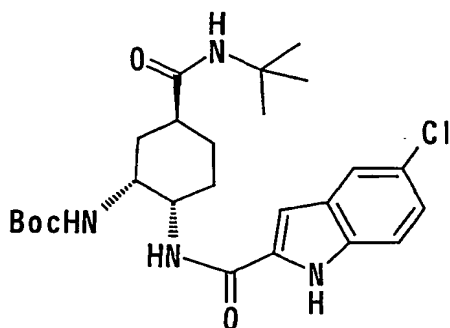


参考例47と同様の方法で、(1S, 2R, 4S)-1-アジド-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-4-[N-(tert-ブチル)カ

ルバモイル] シクロヘキサンから標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.20–1.35 (9H, m), 1.44 (9H, s), 1.50–2.20 (9H, m), 2.90–3.00 (1H, m), 3.84 (1H, br), 4.94 (1H, br), 5.34 (1H, br).

[参考例190] (1S, 2R, 4S)– N^2 –(tert-ブトキシカルボニル)–4–[N–(tert-ブチル)カルバモイル]– N^1 –[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]–1, 2-シクロヘキサンジアミン



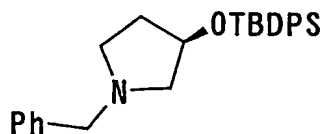
参考例159と同様の方法で、(1S, 2R, 4S)– N^2 –(tert-ブトキシカルボニル)–4–[N–(tert-ブチル)カルバモイル]–1, 2-シクロヘキサンジアミンおよび5-クロロインドール-2-カルボン酸から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.33 (9H, s), 1.35–2.30 (16H, m), 3.90–4.05 (1H, m), 4.15–4.25 (1H, m), 5.04 (1H, br), 5.42 (1H, br), 6.65–6.90 (1H, m), 7.19 (1H, dd, $J=8.8, 1.7\text{Hz}$), 7.37 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.59 (1H, br), 8.13 (1H, br), 10.51 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 491 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[参考例191] (3R)–1-ベンジル-3-(tert-ブチルジフェニル

シリルオキシ) ピロリジン

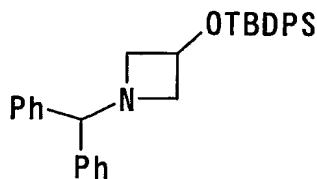


(3R)-1-ベンジル-3-ヒドロキシピロリジン (500 μ l) およびイミダゾール (466 mg) をN, N-ジメチルホルムアミド (15 ml) に溶解し、氷冷下tert-ブチルジフェニルシリルクロリド (1.57 ml) を加えて、室温で9日間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、残さにジクロロメタンおよび水を加えて分液操作後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残さをシリカゲルを担体として用いるフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=3：1) に付し、標題化合物 (1.27 g) を黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.05 (9H, s), 1.70–1.85 (1H, m), 1.90–2.00 (1H, m), 2.45–2.65 (3H, m), 2.70–2.80 (1H, m), 3.50–3.70 (2H, m), 4.35–4.45 (1H, m), 7.20–7.45 (11H, m), 7.60–7.70 (4H, m).

MS (ESI) m/z : 416 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[192] 1-ベンツヒドリル-3-(tert-ブチルジフェニルシリルオキシ) アゼチジン

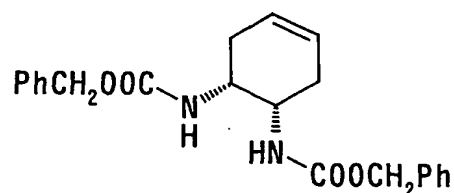


参考例191と同様の方法により、1-ベンツヒドリル-3-ヒドロキシアゼチジン塩酸塩から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.01 (9H, s), 2.90–3.00 (2H, m), 3.40–3.50 (2H, m), 4.36 (1H, s), 4.40–4.50 (1H, m), 7.10–7.20 (2H, m), 7.20–7.30 (4H, m), 7.30–7.40 (10H, m), 7.55–7.65 (4H, m).

MS (ESI) m/z : 478 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[参考例193] *cis*- N^1, N^2 -ビス(ベンジルオキシカルボニル)-4-シクロヘキセン-1, 2-ジアミン

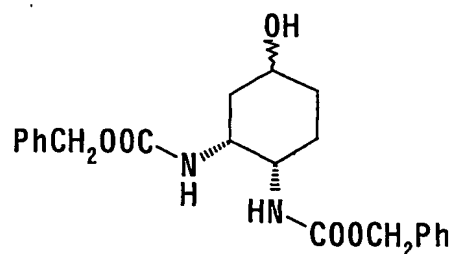


4-シクロヘキセン-1, 2-ジアミン 塩酸塩 (4.0 g) を水 (20 ml) とアセトニトリル (20 ml) の混合溶媒に溶解し、クロロギ酸ベンジル (7.66 ml)、炭酸カリウム (14.9 g) を加え、室温で3日間攪拌した。反応液を水に注ぎ込み、ジクロロメタンで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン) で精製し、標題化合物 (8.22 g) を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.03 (2H, m), 2.53 (2H, d, $J=17.1\text{ Hz}$), 3.77 (2H, m), 5.03 (2H, q, $J=12.3\text{ Hz}$), 5.09 (2H, q, $J=12.3\text{ Hz}$), 5.59 (2H, s), 7.32 (10H, m).

MS (ESI) m/z : 381 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[参考例194] (1*R**, 2*S**)- N^1, N^2 -ビス(ベンジルオキシカルボニル)-4-ヒドロキシ-1, 2-シクロヘキサンジアミン

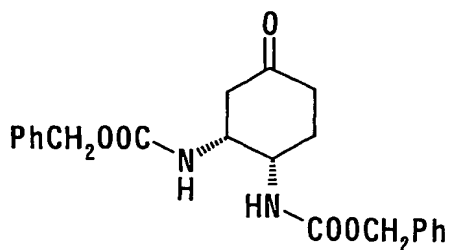


cis-N¹, N²-ビス(ベンジルオキシカルボニル)-4-シクロヘキセン-1, 2-ジアミン(10 g)を無水テトラヒドロフラン(70 ml)に溶解し、ボランジメチルスルフィド錯体(7.4 ml)を0℃で加え、徐々に室温まで昇温し14時間攪拌した。反応液に氷を入れ、過剰のボランを分解し、1規定水酸化ナトリウム水溶液(80 ml)、30%過酸化水素水(80 ml)を加え、そのまま1時間攪拌した。酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル：ヘキサン=2：1)で精製し、標題化合物(9.2 g)を無色ロウ状物質として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.98 (1H, m), 2.08 (1H, m), 2.30 (1H, m), 3.43 (2H, m), 3.73 (1H, m), 5.06 (6H, m), 7.32 (10H, s).

MS (ESI) m/z : 399 (M+H)⁺.

[参考例195] (±)-cis-N¹, N²-ビス(ベンジルオキシカルボニル)-4-オキソ-1, 2-シクロヘキサンジアミン



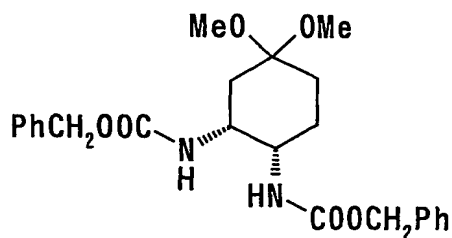
-60℃で冷却攪拌下、オキサリルクロリド(9.9 ml)をジクロロメタン

(90 ml) に溶解した溶液にジメチルスルホキシド (8.2 ml) を加え、さらに (1R*, 2S*)-N¹, N²-ビス (ベンジルオキシカルボニル) -4-ヒドロキシ-1, 2-シクロヘキサンジアミン (9.2 g) のテトラヒドロフラン (90 ml) 溶液を一度に加えた。1 時間後 -40℃ まで昇温し、トリエチルアミン (26 ml) を一度に加えた。そのまま室温まで昇温し、3 時間攪拌した。反応液を水に注ぎ込み、ジクロロメタンで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄したのち、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 1) で精製し、標題化合物 (8.0 g) を淡黄色固体として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.27-2.43 (4H, m), 2.78 (1H, dd, J=14.4, 3.9 Hz), 3.86 (2H, m), 5.08 (4H, m), 5.22 (2H, m), 7.32 (10H, m).

MS (ESI) m/z : 397 (M+H)⁺.

[参考例 196] (±)-cis-N¹, N²-ビス (ベンジルオキシカルボニル) -4, 4-ジメトキシ-1, 2-シクロヘキサンジアミン

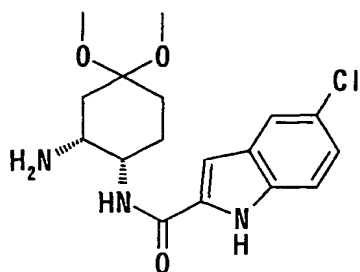


(±)-cis-N¹, N²-ビス (ベンジルオキシカルボニル) -4-オキソ-1, 2-シクロヘキサンジアミン (3.89 g) をメタノール (15 ml) とテトラヒドロフラン (15 ml) の混合溶媒に溶解し、2, 2-ジメトキシプロパン (10.7 ml)、p-トルエンスルホン酸 (187 mg) を加え、室温で 3 時間攪拌した。溶液を濃縮し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、

減圧下溶媒を留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン＝１：２）で精製し、標題化合物（３．５４ｇ）を無色アモルファス状固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : １．３０－１．４１（４Ｈ，ｍ），１．９３（１Ｈ，ｍ），２．３８（１Ｈ，ｍ），３．１９（６Ｈ，ｓ），３．４６（１Ｈ，ｍ），３．５９（１Ｈ，ｍ），５．０３（２Ｈ，ｑ， $J=12.5\text{ Hz}$ ），５．０９（２Ｈ，ｑ， $J=12.5\text{ Hz}$ ），７．３２（１０Ｈ，ｓ）。

〔参考例１９７〕（±）－cis－ N^1 －〔（５－クロロインドール－２－イル）カルボニル]－４，４－ジメトキシ－１，２－シクロヘキサンジアミンおよび（±）－cis－ N^2 －〔（５－クロロインドール－２－イル）カルボニル]－４，４－ジメトキシ－１，２－シクロヘキサンジアミン



（±）－cis－ N^1 ， N^2 －ビス（ベンジルオキシカルボニル）－４，４－ジメトキシ－１，２－シクロヘキサンジアミン（１．４５ｇ）をメタノール（１２ｍｌ）に溶解し、１０％パラジウム－炭素（２９０ｍｇ）を加え、水素雰囲気下室温で２０時間攪拌した。さらに１０％パラジウム－炭素（２９０ｍｇ）およびメタノール（１０ｍｌ）を追加し８時間攪拌した。反応液をセライトろ過し、母液を濃縮後、残さを N ， N －ジメチルホルムアミド（１０ｍｌ）に溶解し、５－クロロインドール－２－カルボン酸（３２０ｍｇ）、１－（３－ジメチルアミノプロピル）－３－エチルカルボジイミド 塩酸塩（３７７ｍｇ）、１－ヒドロキシベンゾトリアゾール１水和物（３０１ｍｇ）、 N －メチルモルホリン（３６０ｍｌ）を加え、室温で１４時間攪拌した。反応液を炭酸水素ナトリウム

水溶液に注ぎ込み、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄したのち、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、分取用シリカゲル薄層クロマトグラフィー（ジクロロメタン：メタノール＝93：7）で分離精製し、（±）-cis-N¹（またはN²）-[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]-4,4-ジメトキシ-1,2-シクロヘキサンジアミン（98 mg）および（±）-cis-N²（またはN¹）-[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]-4,4-ジメトキシ-1,2-シクロヘキサンジアミン（105 mg）を得た。

（±）-cis-N¹（またはN²）-[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]-4,4-ジメトキシ-1,2-シクロヘキサンジアミン：

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.48 (2H, m), 2.08 (2H, m), 2.34 (1H, d, J=13.1 Hz), 2.78 (1H, dt, J=2.9, 13.1 Hz), 3.18 (3H, s), 3.23 (3H, s), 3.76 (1H, m), 6.24 (1H, d, J=8.3 Hz), 6.79 (1H, s), 7.23 (1H, dd, J=8.8, 2.0 Hz), 7.35 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.60 (1H, d, J=8.8 Hz), 9.53 (1H, br. s).

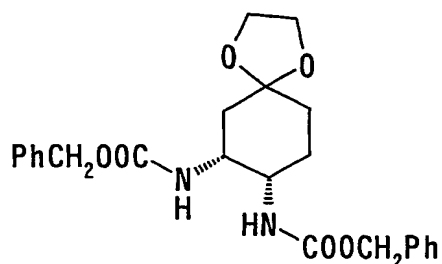
MS (ESI) m/z: 352 (M+H)⁺.

（±）-cis-N²（またはN¹）-[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]-4,4-ジメトキシ-1,2-シクロヘキサンジアミン：

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.85 (1H, m), 1.99 (1H, m), 2.39 (1H, br, J=13.2 Hz), 2.88 (1H, m), 3.26 (10H, m), 4.00 (1H, m), 6.77 (1H, s), 7.23 (1H, d, J=8.5 Hz), 7.37 (1H, d, J=8.5 Hz), 7.61 (1H, s), 9.49 (1H, br. s).

MS (ESI) m/z: 352 (M+H)⁺.

[参考例198] (±)-cis-N¹, N²-ビス(ベンジルオキシカルボニル)-4,4-(1,2-エチレンジオキシ)-1,2-シクロヘキサンジアミン

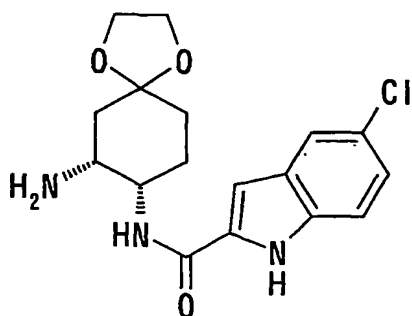


(±)-cis-N¹, N²-ビス(ベンジルオキシカルボニル)-4-オキソ-1,2-シクロヘキサンジアミン(4.0 g)を無水テトラヒドロフラン(30 ml)に溶解し、エチレングリコール(5.6 ml)、p-トルエンスルホン酸(192 mg)を加え、室温で17時間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ込み、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=1:1)で精製し、標題化合物(4.23 g)を淡黄色固体として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.65-1.71 (4H, m), 2.00 (1H, m), 2.11 (1H, m), 3.49 (1H, m), 3.73 (1H, m), 3.93 (4H, s), 5.03 (2H, q, J=12.2 Hz), 5.08 (2H, q, J=12.2 Hz), 7.32 (10H, s).

MS (ESI) m/z: 441 (M+H)⁺.

[参考例199] (±)-cis-N¹-[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]-4,4-(1,2-エチレンジオキシ)-1,2-シクロヘキサンジアミンおよび(±)-cis-N²-[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]-4,4-(1,2-エチレンジオキシ)-1,2-シクロヘキサンジアミン



参考例 197 と同様の方法により、(±)-cis-N¹, N²-ビス(ベンジルオキシカルボニル)-4,4-(1,2-エチレンジオキシ)-1,2-シクロヘキサンジアミンから、(±)-cis-N¹(またはN²)-[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]-4,4-(1,2-エチレンジオキシ)-1,2-シクロヘキサンジアミンおよび(±)-cis-N²(またはN¹)-[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]-4,4-(1,2-エチレンジオキシ)-1,2-シクロヘキサンジアミンを得た。

(±)-cis-N¹(またはN²)-[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]-4,4-(1,2-エチレンジオキシ)-1,2-シクロヘキサンジアミン:

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.68-1.81 (4H, m), 2.11 (2H, m), 2.87 (1H, td, J=3.9, 11.2 Hz), 3.77 (1H, m), 3.97 (4H, s), 6.27 (1H, d, J=7.6 Hz), 6.80 (1H, s), 7.24 (1H, d, J=9.0 Hz), 7.35 (1H, d, J=9.0 Hz), 7.61 (1H, s), 9.47 (br. s, 1H).

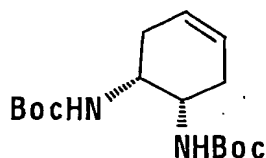
MS (ESI) m/z: 350 (M+H)⁺.

(±)-cis-N²(またはN¹)-[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]-4,4-(1,2-エチレンジオキシ)-1,2-シクロヘキサンジアミン:

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.65 (2H, m), 1.88 (1H, m), 1.96 (1H, m), 2.31 (1H, dd, $J=12.9, 3.2\text{ Hz}$), 2.96 (1H, m), 3.98 (1H, m), 4.02 (4H, s), 4.12 (1H, m), 6.77 (1H, s), 7.06 (1H, br. s), 7.23 (1H, dd, $J=8.8, 2.0\text{ Hz}$), 7.37 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.62 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$), 9.49 (1H, br. s).

MS (ESI) m/z : 350 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[参考例200] *cis*- N^1, N^2 -ビス(*tert*-ブトキシカルボニル)-4-シクロヘキセン-1, 2-ジアミン

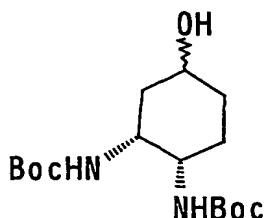


シス-4-シクロヘキセン-1, 2-ジアミン 塩酸塩 (4.0 g) を水 (40 ml) およびアセトニトリル (40 ml) に溶解し、ジ-*tert*-ブトキシカルボナート (11.8 g)、トリエチルアミン (12 ml) を加え、室温で 4.5 時間攪拌した。反応液を水に注ぎ込み、ジクロロメタンで抽出し、ジクロロメタン層を飽和食塩水で洗浄したのち、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン=1:4) で精製し、標題化合物 (6.12 g) を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.44 (18H, s), 1.98 (2H, dd, $J=9.3, 15.9\text{ Hz}$), 2.48 (2H, br. d, $J=15.9\text{ Hz}$), 3.66 (2H, br. s), 4.88 (2H, br. s), 5.58 (2H, d, $J=2.7\text{ Hz}$).

[参考例201] ($1R^*, 2S^*$)- N^1, N^2 -ビス(*tert*-ブトキシカルボニル)-4-ヒドロキシ-1, 2-シクロヘキサンジアミン (立体異性体の

混合物)

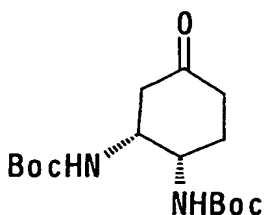


cis-N¹, N²-ビス(tert-ブトキシカルボニル)-4-シクロヘキセン-1, 2-ジアミン(6.1 g)を無水テトラヒドロフラン(40 ml)に溶解し、氷冷下にボラン-ジメチルスルフィド錯体(2.22 ml)を加え、そのまま徐々に室温まで昇温させながら16時間攪拌した。反応液中に氷を加え、1規定水酸化ナトリウム水溶液、30%過酸化水素水(50 ml)を加え、そのまま2時間室温で攪拌した。酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄したのち、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=1:2→2:1)で精製し、標題化合物(6.1 g)を無色油状物として得た。

¹H-NMR(CDC1₃) δ: 1.42(9H, s), 1.43(9H, s), 1.83-1.67(5H, m), 2.15(1H, m), 2.22(1H, s), 3.34(1H, m), 3.78(1H, m), 4.15(1H, s), 4.98(1H, q, J=9.0 Hz), 5.02(1H, q, J=9.0 Hz).

MS(ESI) m/z: 331 (M+H)⁺.

[参考例202] cis-N¹, N²-ビス(tert-ブトキシカルボニル)-4-オキソ-1, 2-シクロヘキサンジアミン

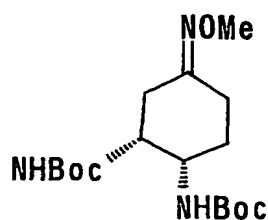


オキサリルクロリド (8.2 ml) とジメチルスルホキシド (6.8 ml) をジクロロメタン (100 ml) に溶解し、 -60°C に冷却し、(1R*, 2S*)-N¹, N²-ビス(tert-ブトキシカルボニル)-4-ヒドロキシ-1,2-シクロヘキサンジアミン (立体異性体の混合物) (6.32 g) のテトラヒドロフラン溶液 (80 ml) 溶液を一度に加え1時間攪拌した。 -40°C まで昇温し、トリエチルアミン (21 ml) を加え、室温まで昇温し、3時間後水に注ぎ込んだ。ジクロロメタンで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄したのち、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン=1:1) で精製し、標題化合物 (3.8 g) を淡黄色固体として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.43 (9H, s), 1.44 (9H, s), 2.36-2.24 (3H,) m, 2.39-2.44 (2H, m), 2.75 (1H, dd, J=14.6, 2.9 Hz), 3.66-3.81 (2H, m), 4.95-4.90 (1H, m), 4.97-5.03 (1H, m).

MS (ESI) m/z: 329 (M+H)⁺.

[参考例203] (±)-cis-N¹, N²-ビス(tert-ブトキシカルボニル)-4-メトキシイミノ-1,2-シクロヘキサンジアミン



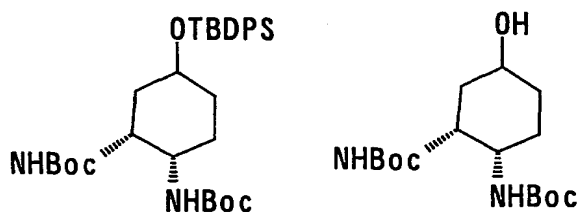
cis-N¹, N²-ビス(tert-ブトキシカルボニル)-4-オキソ-1,2-シクロヘキサンジアミン (1.5 g) をメタノール (30 ml) に溶解し、O-メチルヒドロキシルアミン 塩酸塩 (572 mg)、ピリジン (737 ml) を加え、室温で17時間攪拌した。反応液を濃縮後水を加え、酢酸エチル

で抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄したのち、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン＝１：４）で精製し、標題化合物（１．５２ｇ）を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : １．４４ (１８H, s) , １．６４ (１H, m) , ２．１６ (２H, m) , ２．４４ (１H, m) , ３．４５－３．６３ (３H, m) , ３．８２ (３H, s) , ４．９３ (１H, m) .

MS (ESI) m/z : ３５８ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[参考例２０４] (１R*, ２S*, ４R* (または４S*)) -N¹, N²-ビス (tert-ブトキシカルボニル) -４-(tert-ブチルジフェニルシリルオキシ) -１, ２-シクロヘキサンジアミン (立体異性体A)

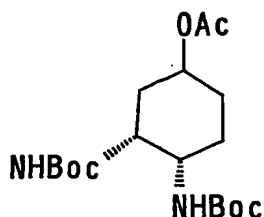


参考例１９１と同様の方法により、(１R*, ２S*) -N¹, N²-ビス (tert-ブトキシカルボニル) -４-ヒドロキシ-１, ２-シクロヘキサンジアミン (立体異性体の混合物) から標題化合物を得た。また、(１R*, ２S*) -N¹, N²-ビス (tert-ブトキシカルボニル) -４-ヒドロキシ-１, ２-シクロヘキサンジアミン (立体異性体B) を回収した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : １．０３ (９H, s) , １．３９ (９H, s) , １．４０ (９H, s) , １．７２ (１H, m) , １．８６ (１H, m) , ２．１３ (１H, m) , ３．２４ (２H, m) , ３．６５ (１H, m) , ４．８３ (１H, m) , ７．３７ (１０H, m) .

[参考例２０５] (１R*, ２S*) -４-アセトキシ-N¹, N²-ビス (tert-ブトキシカルボニル) -１, ２-シクロヘキサンジアミン (立体異

性体B)

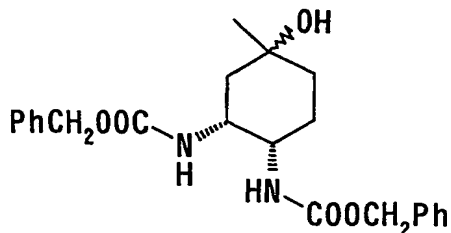


(1R*, 2S*)-N¹, N²-ビス(tert-ブトキシカルボニル)-4-ヒドロキシ-1,2-シクロヘキサンジアミン(立体異性体B)(1.74 g)をピリジン(15ml)に溶解し、無水酢酸(5ml)を加え、室温で4日間攪拌した。反応液に1規定塩酸を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を1規定塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄したのち、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=1:3)で精製し、標題化合物(1.96 g)を無色油状物として得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.43(18H, s), 1.89(2H, m), 2.10(3H, s), 2.19(1H, m), 3.35(1H, m), 3.69(1H, m), 4.86(1H, d, J=8.3Hz), 5.00(1H, d, J=8.3Hz), 5.11(1H, s).

MS(ESI) m/z: 373 (M+H)⁺.

[参考例206] (1R*, 2S*)-N¹, N²-ビス(ベンジロキシカルボニル)-4-ヒドロキシ-4-メチル-1,2-シクロヘキサンジアミン



無水塩化セリウム(6.4 g)をテトラヒドロフラン(50ml)に懸濁し、

アルゴン気流下、 -78°C に冷却した。懸濁液にメチルリチウム溶液（1.14規定ジエチルエーテル溶液、22.5ml）を加え、 -78°C で30分攪拌した。（±）-cis-N¹, N²-ビス（ベンジルオキシカルボニル）-4-オキソ-1, 2-シクロヘキサンジアミン（3.0g）のテトラヒドロフラン溶液（50ml）を -78°C で滴下し30分攪拌した。反応液を3%酢酸水溶液（100ml）に注ぎ込み、ジエチルエーテル（50ml）を加え、室温で10分攪拌した。反応液を酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液ついで飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残さをシリカゲルを担体とした中圧のカラムクロマトグラフィー（メタノール：クロロホルム＝0：100～1：19）にて2度精製し、標題化合物（立体異性体A）（780mg）を無色泡状化合物として、また、標題化合物（立体異性体B）（1.1g）を白色粉末として得た。

立体異性体A：

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.26 (3H, s), 1.27–2.08 (6H, m), 3.48 (1H, br. s), 3.59 (1H, br. s), 5.02–5.09 (5H, m), 5.33 (1H, br. s), 7.30–7.32 (10H, s)

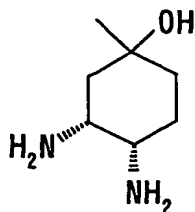
MS (FAB) m/z : 413 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

立体異性体B：

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.25 (3H, s), 1.29–2.07 (6H, m), 3.39 (1H, br. s), 3.82 (1H, br. s), 5.02–5.23 (6H, m), 7.30 (10H, s)

MS (FAB) m/z : 413 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

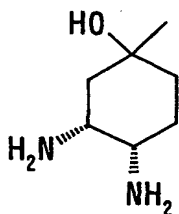
【参考例207】 (1R*, 2S*)-4-ヒドロキシ-4-メチル-1, 2-シクロヘキサンジアミン（立体異性体A）



(1R*, 2S*)-N¹, N²-ビス(ベンジルオキシカルボニル)-4-ヒドロキシ-4-メチル-1, 2-シクロヘキサジアミン(立体異性体A) (780mg) のメタノール溶液(100ml) に10%パラジウム炭素(350mg) を懸濁し、水素気流下5時間攪拌した。触媒を濾去し、濾液を減圧下濃縮した。残さをジクロロメタン(100ml) に溶解し、無水硫酸ナトリウムで乾燥したのち、溶媒を留去し、標題化合物(立体異性体A) (190mg) を無色油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.22 (3H, s), 1.25-2.48 (11H, m), 2.62 (1H, br. s), 2.78 (1H, br. s).

[参考例208] (1R*, 2S*)-4-ヒドロキシ-4-メチル-1, 2-シクロヘキサジアミン(立体異性体B)



参考例207と同様にして、(1R*, 2S*)-N¹, N²-ビス(ベンジルオキシカルボニル)-4-ヒドロキシ-4-メチル-1, 2-シクロヘキサジアミン(立体異性体B) から標題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.17 (3H, s), 1.39-1.79 (11H, m), 2.10-2.18 (1H, m), 2.55-2.61 (1H, m)

[参考例209] (1R*, 2S*)-N¹-[(5-クロロインドール-2-イ

ル) カルボニル] -4-ヒドロキシ-4-メチル-1, 2-シクロヘキサンジアミン (立体異性体A) と (1R*, 2S*) -N²- [(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] -4-ヒドロキシ-4-メチル-1, 2-シクロヘキサンジアミン (立体異性体A) の混合物

参考例30と同様の方法で、(1R*, 2S*) -4-ヒドロキシ-4-メチル-1, 2-シクロヘキサンジアミン (立体異性体A) および5-クロロインドール-2-カルボン酸から標題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.32 (3H, s), 1.34-2.29 (6H, m), 4.42-4.70 (4H, br), 7.13 (2H, s), 7.50 (2H, s), 8.00 (1H, s), 11.0 (1H, br).

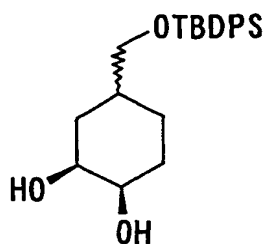
[参考例210] (1R*, 2S*) -N¹ (またはN²) - [(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] -4-ヒドロキシ-4-メチル-1, 2-シクロヘキサンジアミン (立体異性体B)

参考例125と同様の方法で、(1R*, 2S*) -4-ヒドロキシ-4-メチル-1, 2-シクロヘキサンジアミン (立体異性体B) と5-クロロインドール-2-カルボン酸から標題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.18 (3H, s), 1.23-1.96 (6H, m), 4.12-5.60 (4H, br), 7.11-8.59 (5H, m), 11.8 (1H, br)

MS (FAB) m/z: 322 (M+H)⁺.

[参考例211] (1R*, 2S*) -4-(tert-ブチルジフェニルシリルオキシメチル) -1, 2-シクロヘキサンジオール



1) 3-シクロヘキセン-1-メタノール (5.0 g) をN, N-ジメチルホルムアミド (50 ml) に溶解し、氷冷下、イミダゾール (3.93 g)、tert-ブチルクロロジフェニルシラン (14 ml) を加えて22時間攪拌した。メタノールを加えたのちに溶媒を減圧留去し、残さに水を加え、酢酸エチルで抽出したのち、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=30：1) で精製し、(±)-4-(tert-ブチルジフェニルシリルオキシメチル)-1-シクロヘキセン (16.1 g) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.05 (9H, s), 1.20-1.35 (2H, m), 1.70-1.90 (3H, m), 2.05-2.20 (2H, m), 3.55 (2H, d, $J=5.9\text{ Hz}$), 5.67 (2H, s), 7.35-7.50 (6H, m), 7.65-7.75 (4H, m).

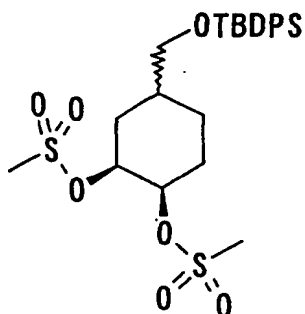
MS (FAB) m/z : 351 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

2) 参考例183と同様の方法で、(±)-4-(tert-ブチルジフェニルシリルオキシメチル)-1-シクロヘキセンから標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.04, 1.05 (total 9H, each s), 1.29-2.09 (7H, m), 2.05 (2H, s), 3.44-3.51 (2H, m), 3.52-3.67 (1H, m), 4.00, 3.96 (total 1H, each br. s), 7.35-7.44 (6H, m), 7.63-7.66 (4H, m).

MS (FAB) m/z : 385 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

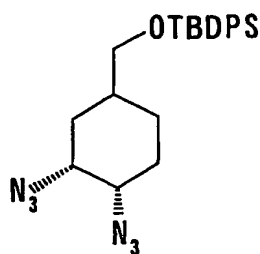
[参考例212] (1R*, 2S*)-4-(tert-ブチルジフェニルシリルオキシメチル)-1, 2-ビス(メタンスルホニルオキシ)シクロヘキサン



(1R*, 2S*)-4-(tert-ブチルジフェニルシリルオキシメチル)-1, 2-シクロヘキサンジオール (4.2 g) とトリエチルアミン (9.1 ml) のジクロロメタン溶液 (300 ml) にメタンスルホニルクロライド (2.5 ml) を0℃で滴下し1.5時間攪拌した。水を加えてジクロロメタンで抽出し、有機層を飽和炭酸水素水及び飽和食塩水で洗浄したのち、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=3：2) で精製し、標題化合物 (4.9 g) を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.04, 1.05 (total 9H, each s), 1.31–2.29 (7H, m), 3.07, 3.08 (total 3H, each s), 3.09, 3.10 (total 3H, each s), 4.11 (2H, dt, $J=7.1, 0.73\text{ Hz}$), 4.65–4.72 (1H, m), 5.11, 5.08 (total 1H, each br. s), 7.39–7.43 (6H, m), 7.61–7.64 (4H, m).

[参考例213] (1R*, 2S*)-4-(tert-ブチルジフェニルシリルオキシメチル)-1, 2-ジアジドシクロヘキサン (立体異性体Aおよび立体異性体B)



参考例 127 と同様の方法で、(1R*, 2S*)-4-(tert-ブチルジフェニルシリルオキシメチル)-1,2-ビス(メタンスルホニルオキシ)シクロヘキサンからそれぞれの標題化合物(立体異性体Aおよび立体異性体B)を得た。

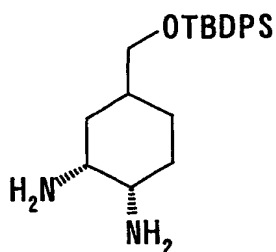
立体異性体A:

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.88 (1H, m), 1.06 (9H, s), 1.24-1.30 (2H, m), 1.63-1.66 (1H, m), 1.89-1.92 (2H, m), 2.00-2.05 (1H, m), 3.37-3.42 (1H, m), 3.52 (2H, br. t, $J=6.0\text{Hz}$), 3.92 (1H, br. s), 7.37-7.45 (6H, m), 7.63-7.65 (4H, m).

立体異性体B:

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.88 (1H, m), 1.05 (9H, s), 1.13-1.43 (2H, m), 1.79-1.84 (3H, m), 2.02-2.06 (1H, m), 3.34-3.38 (1H, m), 3.47-3.51 (2H, m), 3.94 (1H, br. d, $J=2.9\text{Hz}$), 7.37-7.45 (6H, m), 7.62-7.64 (4H, m)

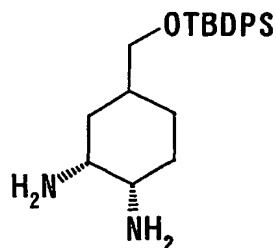
[参考例 214] (1R*, 2S*)-4-(tert-ブチルジフェニルシリルオキシメチル)-1,2-シクロヘキサンジアミン(立体異性体A)



参考例 128 と同様の方法で、(1R*, 2S*)-4-(tert-ブチルジフェニルシリルオキシメチル)-1,2-ジアジドシクロヘキサン (立体異性体 A) から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.05 (9H, s), 1.09–1.76 (7H, m), 2.76–2.79 (1H, m), 2.98 (1H, br. s), 3.48–3.49 (2H, m), 7.36–7.41 (6H, m), 7.64–7.66 (4H, m)

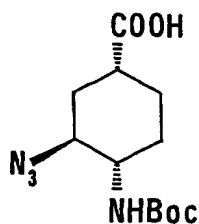
[参考例 215] (1R*, 2S*)-4-(tert-ブチルジフェニルシリルオキシメチル)-1,2-シクロヘキサジアミン (立体異性体 B)



参考例 128 と同様の方法で、(1R*, 2S*)-4-(tert-ブチルジフェニルシリルオキシメチル)-1,2-ジアジドシクロヘキサン (立体異性体 B) から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.05 (9H, s), 1.42–1.79 (7H, m), 2.70–2.73 (1H, m), 3.01–3.03 (1H, m), 3.44–3.49 (2H, m), 7.37–7.42 (6H, m), 7.64–7.66 (4H, m)

[参考例216] (1R, 3S, 4S) - 3-アジド-4-(N-tert-ブトキシカルボニルアミノ) シクロヘキサン-1-カルボン酸

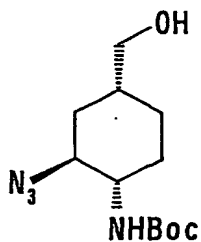


(1R, 3S, 4S) - 3-アジド-4-(N-tert-ブトキシカルボニルアミノ) シクロヘキサン-1-カルボン酸 ベンジルエステル (4.4 g) をテトラヒドロフラン (160 ml)、水 (20 ml) に溶解し、氷冷下水酸化リチウム (366 mg) を加え、10分後室温に戻し攪拌を続けた。20時間後、溶媒を減圧下濃縮し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール:ジクロロメタン=1:10) にて精製し、標題化合物 (1.86 g) を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.47 (9H, s), 1.72-1.73 (2H, m), 1.82-1.90 (3H, m), 2.05-2.10 (1H, m), 2.77-2.80 (1H, m), 3.49-3.65 (2H, m).

MS (FAB) m/z : 285 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[参考例217] (1R, 3S, 4S) - 3-アジド-4-(N-tert-ブトキシカルボニルアミノ) -1-ヒドロキシメチルシクロヘキサン



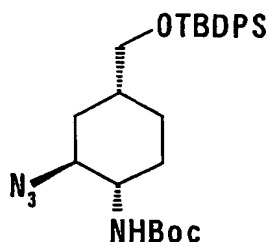
(1R, 3S, 4S) - 3-アジド-4-(N-tert-ブトキシカルボニルアミノ) シクロヘキサン-1-カルボン酸 (1.86 g) をジメトキシエタン

(20 ml) に溶解し、 -15°C に冷却後クロロギ酸イソブチル (1.02 ml)、N-メチルモルホリン (860 mg) を加え、10 分間攪拌した。析出する N-メチルモルホリンの塩酸塩を濾去し、濾液に水素化ホウ素ナトリウム (370 mg) の水溶液 (4 ml) を加え 10 分間攪拌した。水を加え、溶媒を減圧下濃縮したのち、ジクロロメタンで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル：ヘキサン = 1 : 1) にて精製し、標題化合物 (1.35 g) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.46 (9H, s), 1.33–2.20 (7H, m), 3.52–3.55 (2H, m), 3.64–3.81 (2H, m).

MS (FAB) m/z : 271 ($\text{M}+\text{H}$) $^{+}$.

[参考例 218] (1R, 3S, 4S) - 3-アジド-4- (N-tert-ブトキシカルボニルアミノ) - 1- (tert-ブチルジフェニルシリルオキシメチル) シクロヘキサン



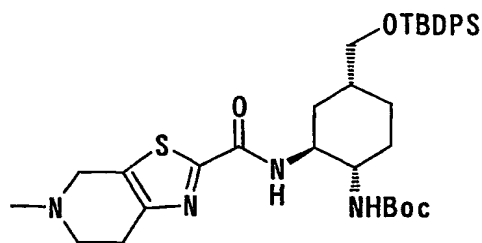
参考例 107 と同様の方法により、(1R, 3S, 4S) - 3-アジド-4- (N-tert-ブトキシカルボニルアミノ) - 1-ヒドロキシメチルシクロヘキサンから標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.06 (9H, s), 1.45 (9H, s), 1.53–2.16 (7H, m), 3.51 (2H, d, $J=6.4\text{ Hz}$), 3.61 (2H, br. s), 7.36–7.46 (6H, m), 7.6

3-7. 66 (4H, m).

MS (FAB) m/z : 509 (M+H)⁺.

[参考例219] (1S, 2S, 4R) -N¹- (tert-ブトキシカルボニル) -4- (tert-ブチルジフェニルシリルオキシメチル) -N²- [(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] -1, 2-シクロヘキサンジアミン



1) (1R, 3S, 4S) -3-アジド-4- (N-tert-ブトキシカルボニルアミノ) -1- (tert-ブチルジフェニルシリルオキシメチル) シクロヘキサン (2.59 g) をメタノール (50 ml) に溶解し、10%パラジウム炭素 (200 mg) を加え、水素気流下20時間攪拌した。触媒を濾過したのち、溶媒を減圧下濃縮し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール: ジクロロメタン=1:20→1:10) にて精製し、(1S, 2S, 4R) -N¹- (tert-ブトキシカルボニル) -4- (tert-ブチルジフェニルシリルオキシメチル) -1, 2-シクロヘキサンジアミン (1.66 g) を淡黄色油状物として得た。

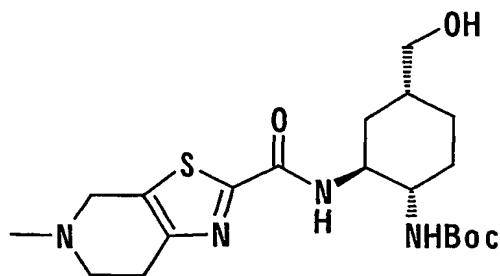
2) 参考例48と同様の方法で、(1S, 2S, 4R) -N¹- (tert-ブトキシカルボニル) -4- (tert-ブチルジフェニルシリルオキシメチル) -1, 2-シクロヘキサンジアミンおよび5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボン酸 リチウム塩から標題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.05 (9H, s), 1.29 (9H,

s), 1.56–1.58 (3H, m), 1.80–1.84 (2H, m), 2.00–2.05 (2H, m), 2.49 (3H, s), 2.80–2.81 (2H, m), 2.90–3.00 (2H, m), 3.48 (1H, br. s), 3.58–3.69 (4H, m), 3.84 (1H, br. s), 7.35–7.44 (6H, m), 7.63–7.65 (4H, m).

MS (FAB) m/z : 663 (M+H)⁺.

[参考例220] (1S, 2S, 4R)–N¹–(tert-ブトキシカルボニル)–4–(tert-ブチルジフェニルシリルオキシメチル)–N²–[(5-メチル–4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン–2-イル)カルボニル]–1, 2-シクロヘキサンジアミン



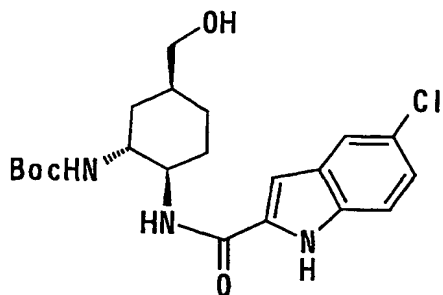
(1S, 2S, 4R)–N¹–(tert-ブトキシカルボニル)–4–(tert-ブチルジフェニルシリルオキシメチル)–N²–[(5-メチル–4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン–2-イル)カルボニル]–1, 2-シクロヘキサンジアミン (1.25 g) をテトラヒドロフラン (30 mL) に溶解し、テトラブチルアンモニウムフロリド (1モル溶液、2.5 mL) を加え、室温で3日間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、ジクロロメタンを加え水洗したのち、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール: ジクロロメタン=1:20→1:10) にて精製し、標題化合物 (540 mg) を淡黄色アモルファスとして得た。

¹H–NMR (CDCl₃) δ: 1.31 (9H, s), 1.37–2.37

(7H, m), 2.50 (3H, s), 2.76–2.82 (2H, m), 2.89–2.98 (2H, m), 3.56–3.75 (5H, m), 3.91–3.94 (1H, m), 4.80–4.82 (1H, m).

MS (FAB) m/z : 425 (M+H)⁺.

[参考例221] (1R*, 2R*, 4S*)-N²-(tert-ブトキシカルボニル)-N¹-[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]-4-ヒドロキシメチル-1, 2-シクロヘキサンジアミン

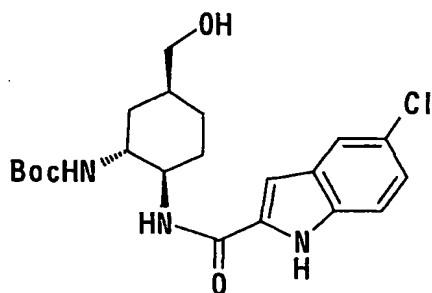


(1R*, 2R*, 4S*)-N²-(tert-ブトキシカルボニル)-N¹-[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]-4-エトキシカルボニル-1, 2-シクロヘキサンジアミン (735mg) をジクロロメタン (10ml) に溶解し、-78℃にて水素化イソブチルアルミニウム1規定ヘキサン溶液 (5ml) を加え、3時間攪拌後、0℃で30分攪拌した。-78℃にて飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出し、有機層を飽和重曹水および飽和食塩水で洗浄したのち、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン: メタノール=19:1) で精製し、標題化合物 (480mg) を無色固体として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.20–2.30 (7H, m), 3.60–3.86 (4H, m), 4.64 (1H, br. s), 6.87 (1H, s), 7.20–7.48 (3H, m), 9.15 (1H, br. s).

MS (ESI) m/z : 422 (M+H)⁺.

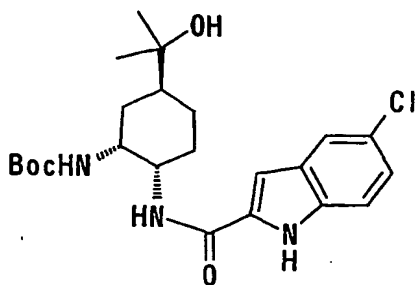
[参考例222] (1R, 2R, 4S) -N²- (tert-ブトキシカルボニル) -N¹- [(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] -4-ヒドロキシメチル-1, 2-シクロヘキサンジアミン



参考例221と同様の方法により、(1R, 2R, 4S) -N²- (tert-ブトキシカルボニル) -N¹- [(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] -4-エトキシカルボニル-1, 2-シクロヘキサンジアミンエチルから標題化合物を得た。

MS (ESI) m/z : 422 (M+H)⁺.

[参考例223] (1R*, 2S*, 4R*) -N²- (tert-ブトキシカルボニル) -N¹- [(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] -4-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)-1, 2-シクロヘキサンジアミン



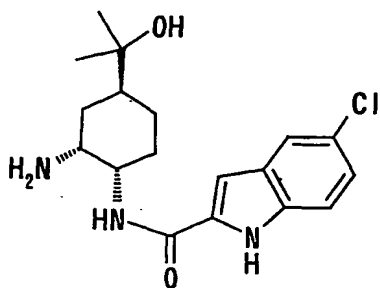
(1R*, 2S*, 4R*) -N²- (tert-ブトキシカルボニル) -N¹- [(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] -4-エトキシカルボニル-1, 2-シクロヘキサンジアミン (200mg) のテトラヒドロフラン溶液

(10 ml) に 1.14 規定メチルリチウム溶液 (2.27 ml) を -78°C にて加え 1 時間攪拌したのち、さらに氷冷下 2 時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄したのち、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル = 1 : 3) で精製し、標題化合物 (115 mg) を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.04 (6H, s), 1.33 (9H, s), 0.97–2.05 (7H, m), 3.80–4.02 (2H, m), 6.43 (1H, m), 7.01 (1H, br. s), 7.16 (1H, br d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.41 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.68 (1H, s), 8.03–8.14 (2H, m).

MS (ESI) m/z : 450 ($\text{M}+\text{H}$) $^{+}$.

[参考例 224] (1R*, 2S*, 4R*)-N¹-[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]-4-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)-1,2-シクロヘキサンジアミン 塩酸塩

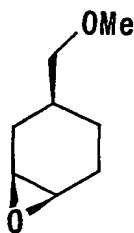


(1R*, 2S*, 4R*)-N²-(tert-ブトキシカルボニル)-N¹-[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]-4-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)-1,2-シクロヘキサンジアミン (98 mg) のエタノール溶液 (5 ml) に 4 規定塩酸ジオキサン (10 ml) を室温にて加え、12 時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、標題化合物 (100 mg) を無色油状物とし

て得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d^6$) δ : 1.07 (3H, s), 1.08 (3H, s), 1.10–2.08 (7H, s), 3.60–4.06 (2H, m), 7.19 (1H, dd, $J=8.8$ and 1.6 Hz), 7.27 (1H, br. s), 7.44 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.72 (1H, br. s), 7.92 (1H, br. s), 8.43 (1H, d, $J=6.8$ Hz).
 MS (ESI) m/z : 350 ($M+H$) $^+$.

[参考例225] (1R*, 2S*, 4S*)-1, 2-エポキシ-4-メトキシメチルシクロヘキサン



1) (1R*, 3R*, 4R*)-4-ヨード-6-オキサビシクロ[3.2.1]オクタン-7-オン (2.8 g) をテトラヒドロフラン (27 ml) および水 (3 ml) の混合溶媒に溶解し、濃塩酸 (0.1 ml) を加え、1時間加熱還流した。溶媒を減圧下留去し、(1R*, 3R*, 4R*)-3-ヒドロキシ-4-ヨードシクロヘキサン-1-カルボン酸 (3.23 g) を無色固体として得た。

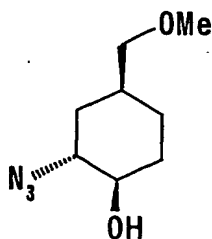
2) 上記の反応で得られた生成物 (3.22 g) をテトラヒドロフラン (50 ml) に溶解し、氷冷下ボラン-ジメチルスルフィド錯体 (2 M テトラヒドロフラン溶液, 47 ml) を加え、室温にて12時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、残さをイソプロパノール (10 ml) に溶解し、室温にて1規定水酸化ナトリウム水溶液 (12 ml) を加え、12時間攪拌した。溶媒を5分の1程度に濃縮したのち、水およびジクロロメタンで希釈し、10分間攪拌した。有機層を分

離し、飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン＝１：２）で精製し、（１Ｒ＊，２Ｓ＊，４Ｓ＊）－１，２－エポキシ－４－ヒドロキシメチルシクロヘキサン（１．２５ｇ）を無色油状物として得た。

３）上記２）の反応で得られた生成物（４．６３ｇ）をテトラヒドロフラン（５０ｍｌ）に溶解し、－７８℃にてビス（トリメチルシリル）アミドカリウム（０．５規定トルエン溶液，８０ｍｌ）を加え、同温にて１０分間攪拌した後、ヨウ化メチル（２．９３ｍｌ）を加えた。０℃まで昇温後１時間攪拌し、飽和塩化アンモニウム水溶液でクエンチした後、ジエチルエーテルで希釈した。有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン＝１：４）で精製し、標題化合物（３．７ｇ）を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : ０．８９－１．６３（５Ｈ，ｍ），１．８０－２．０５（２Ｈ，ｍ），１．８９－３．０６（４Ｈ，ｍ），３．１６（３Ｈ，ｓ）。

〔参考例２２６〕（１Ｒ＊，２Ｒ＊，４Ｓ＊）－２－アジド－４－メトキシメチル－１－シクロヘキサノール

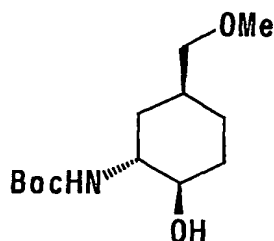


参考例１５５と同様の方法で、（１Ｒ＊，２Ｓ＊，４Ｓ＊）－１，２－エポキシ－４－メトキシメチルシクロヘキサンから標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : １．４５－１．７０（５Ｈ，ｍ），１．７７－

1. 95 (2H, m), 1. 98–2. 08 (1H, m), 3. 30 (2H, d, $J=6.8$ Hz), 3. 35 (3H, s), 3. 45–3. 65 (2H, m).

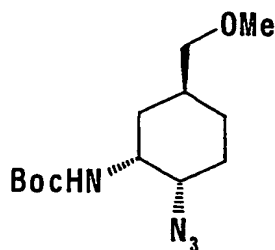
[参考例227] (1R*, 2R*, 4S*)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-4-メトキシメチル-1-シクロヘキサノール



参考例156と同様の方法で、(1R*, 2R*, 4S*)-2-アジド-4-メトキシメチル-1-シクロヘキサノールから標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1. 35–2. 01 (16H, m), 3. 05 (1H, br. s), 3. 32 (2H, d, $J=7.1$ Hz), 3. 34 (3H, s), 3. 44–3. 62 (2H, m), 4. 59 (1H, br. s).

[参考例228] (1R*, 2S*, 4R*)-1-アジド-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-4-メトキシメチルシクロヘキサノール

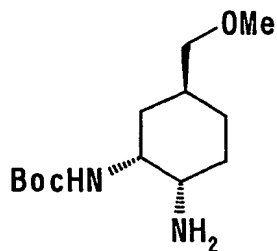


参考例157と同様の方法で、(1R*, 2R*, 4S*)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-4-メトキシメチル-1-シクロヘキサノールから、そのメタンスルホナートを経て標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1. 31–1. 93 (16H, m), 3. 27

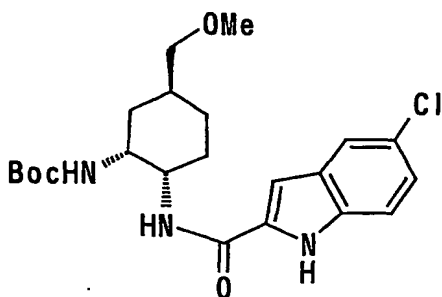
(2H, d, $J=6.4$ Hz), 3.32 (3H, s), 3.57–3.70 (1H, m), 3.67 (1H, br. s), 3.95 (1H, br. s).

[参考例229] (1R*, 2S*, 4R*)-N²-(tert-ブトキシカルボニル)-4-メトキシメチル-1, 2-シクロヘキサンジアミン



参考例47と同様の方法で、(1R*, 2S*, 4R*)-1-アジド-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-4-(メトキシメチル)シクロヘキサンから標題化合物を得た。

[参考例230] (1R*, 2S*, 4R*)-N²-(tert-ブトキシカルボニル)-N¹-[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]-4-メトキシメチル-1, 2-シクロヘキサンジアミン



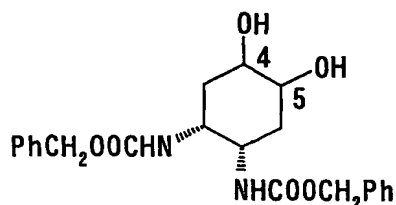
参考例159と同様な方法で、(1R*, 2S*, 4R*)-N²-(tert-ブトキシカルボニル)-4-メトキシメチル-1, 2-シクロヘキサンジアミンおよび5-クロロインドール-2-カルボン酸から標題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.12–2.31 (16H, m), 3.14–3.30 (2H, m), 3.34 (3H, s), 3.92 (1H, br.

s), 4.13 (1H, br. s), 4.88 (1H, br. s), 6.82 (1H, s), 7.21 (1H, br. d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.33 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.60 (1H, s), 8.09 (1H, br. s), 9.42 (1H, br. s).

MS (ESI) m/z : 436 ($M+H$)⁺.

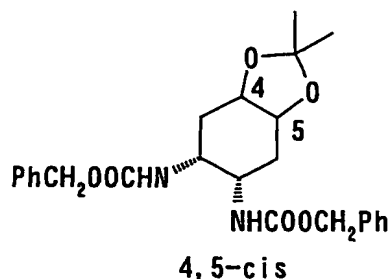
[参考例231] (1R*, 2S*, 4R*, 5S*)-N¹, N²-ビス(ベンジルオキシカルボニル)-4,5-ジヒドロキシー-1,2-シクロヘキサンジアミンおよび(1R*, 2S*, 4S*, 5R*)-N¹, N²-ビス(ベンジルオキシカルボニル)-4,5-ジヒドロキシー-1,2-シクロヘキサンジアミンの混合物



4,5-cis

参考例183と同様の方法で、cis-N¹, N²-ビス(ベンジルオキシカルボニル)-4-シクロヘキセン-1,2-ジアミンから標題化合物を得た。

[参考例232] (1R*, 2S*, 4R*, 5S*)-N¹, N²-ビス(ベンジルオキシカルボニル)-4,5-イソプロピリデンジオキシー-1,2-シクロヘキサンジアミンおよび(1R*, 2S*, 4S*, 5R*)-N¹, N²-ビス(ベンジルオキシカルボニル)-4,5-イソプロピリデンジオキシー-1,2-シクロヘキサンジアミンの混合物

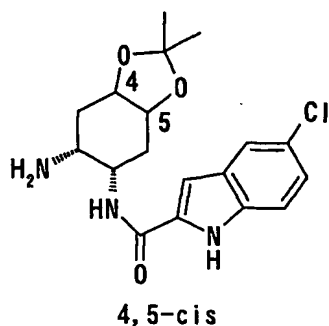


(1R*, 2S*, 4R*, 5S*)-N¹, N²-ビス(ベンジルオキシカルボニル)-4,5-ジヒドロキシー-1,2-シクロヘキサンジアミンおよび(1R*, 2S*, 4S*, 5R*)-N¹, N²-ビス(ベンジルオキシカルボニル)-4,5-ジヒドロキシー-1,2-シクロヘキサンジアミンの混合物(1.0g)をテトラヒドロフラン(20ml)に溶解し、2,2-ジメトキシプロパン(443ml)、ピリジニウム p-トルエンスルホナート(61mg)を加え、室温で2時間攪拌した。2,2-ジメトキシプロパン(2ml)を追加し16時間攪拌したのち、反応液に飽和食塩水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥したのち、減圧下溶媒を留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=1:2→1:1)で精製し、標題化合物(1.10g)を無色アモルファス状固体として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.50 (3H, s), 1.54-1.64 (2H, m), 1.66 (3H, s), 2.16-2.19 (1H, m), 2.39 (1H, br. d, J=14.2Hz), 3.47-3.49 (1H, m), 3.80-3.82 (1H, m), 4.16-4.19 (1H, m), 4.25 (1H, s), 4.95 (1H, d, J=8.1Hz), 5.03 (2H, d, J=12.0Hz), 5.08 (2H, d, J=12.0Hz), 5.21 (1H, d, J=8.1Hz), 7.31 (10H, s).

[参考例233] (1R*, 2S*, 4R*, 5S*)-N¹-[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]-4,5-イソプロピリデンジオキシー-1,2-

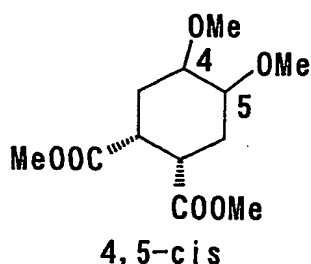
ーシクロヘキサンジアミンおよび (1R*, 2S*, 4S*, 5R*) -N¹-
 [(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]-4, 5-イソプロピリデン
 ジオキシ-1, 2-シクロヘキサンジアミンの混合物



参考例197と同様の方法により、(1R*, 2S*, 4R*, 5S*) -N¹,
 N²-ビス(ベンジルオキシカルボニル)-4, 5-イソプロピリデンジオキシ-
 1, 2-シクロヘキサンジアミンおよび (1R*, 2S*, 4S*, 5R*) -
 N¹, N²-ビス(ベンジルオキシカルボニル)-4, 5-イソプロピリデンジ
 オキシ-1, 2-シクロヘキサンジアミンの混合物から、標題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.44 (3H, s), 1.47 (3H, s), 1.59-1.72 (2H, m), 1.93-1.96 (1H, m),
 2.23-2.26 (2H, m), 2.66-2.69 (1H, m), 2.93-
 2.95 (1H, m), 3.60-3.62 (1H, m), 4.15-4.1
 6 (1H, m), 4.22 (1H, s), 7.15 (1H, s), 7.17 (1
 H, dd, J=8.5, 2.0 Hz), 7.43 (1H, d, J=8.5 H
 z), 7.70 (1H, s), 8.27 (1H, s), 11.76 (1H,
 s).

[参考例234] (1R*, 2S*, 4R*, 5S*) -4, 5-ジメトキシシク
 ロヘキサナン-1, 2-ジカルボン酸 ジメチルエステルと (1R*, 2S*,
 4S*, 5R*) -4, 5-ジメトキシシクロヘキサナン-1, 2-ジカルボン酸
 ジメチルエステルの混合物

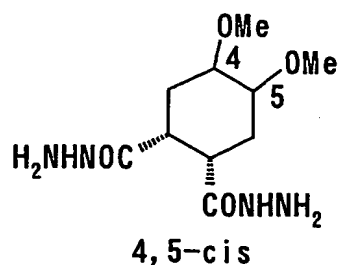


アルゴン雰囲気下、 $(1R^*, 2S^*, 4R^*, 5S^*)$ - 4, 5-ジヒドロキシシクロヘキサン-1, 2-ジカルボン酸と $(1R^*, 2S^*, 4S^*, 5R^*)$ - 4, 5-ジヒドロキシシクロヘキサン-1, 2-ジカルボン酸の混合物 (3.74 g) のテトラヒドロフラン (25 ml) 溶液に氷冷下、ヨウ化メチル (2.00 ml) および水素化ナトリウム (60%油性, 1.29 g) を順次加えて室温で終夜攪拌した。反応液にジエチルエーテルおよび水を加えて分液し、油層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残さをシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル = 2 : 1) で精製して標題化合物 (2.64 g) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.35–1.45 (1H, m), 1.80–1.90 (1H, m), 2.10–2.16 (1H, m), 2.34–2.40 (1H, m), 2.65–2.75 (1H, m), 2.93–3.01 (1H, m), 3.20–3.26 (1H, m), 3.35–3.45 (7H, s), 3.69 (6H, s).

MS (ESI) m/z : 261 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[参考例235] $(1R^*, 2S^*, 4R^*, 5S^*)$ - 4, 5-ジメトキシシクロヘキサン-1, 2-ジカルボキシジヒドラジドと $(1R^*, 2S^*, 4S^*, 5R^*)$ - 4, 5-ジメトキシシクロヘキサン-1, 2-ジカルボキシジヒドラジドの混合物

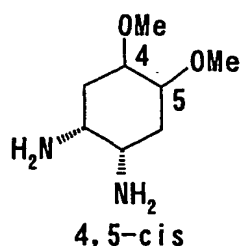


(1R*, 2S*, 4R*, 5S*)-4,5-ジメトキシシクロヘキサン-1,2-ジカルボン酸 ジメチルエステルと(1R*, 2S*, 4S*, 5R*)-4,5-ジメトキシシクロヘキサン-1,2-ジカルボン酸 ジメチルエステルの混合物(2.64g)のエタノール溶液(10ml)にヒドラジン1水和物(1.97ml)を滴下し、終夜加熱還流した。室温まで冷却したのち、反応液を濃縮し、残さにジエチルエーテルを加えて固化し、標題化合物(1.07g)を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.25-1.35 (1H, m), 1.55-1.70 (2H, m), 1.91-2.00 (1H, m), 2.40-2.50 (1H, m), 2.55-2.70 (1H, m), 3.12-3.20 (1H, m), 3.20-3.40 (6H, m), 3.64 (1H, br. s), 4.06 (4H, br. s), 8.85 (1H, br. s), 8.97 (1H, br. s).

MS (FAB) m/z: 261 (M+H)⁺.

[参考例236] (1R*, 2S*, 4R*, 5S*)-4,5-ジメトキシ-1,2-シクロヘキサンジアミン 塩酸塩 と(1R*, 2S*, 4S*, 5R*)-4,5-ジメトキシ-1,2-シクロヘキサンジアミン 塩酸塩の混合物

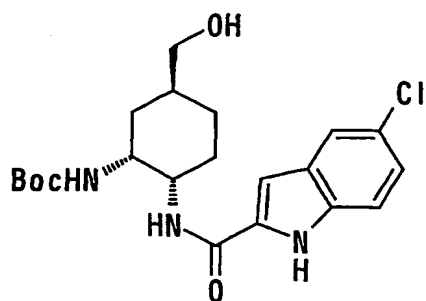


(1R*, 2S*, 4R*, 5S*)-4,5-ジメトキシシクロヘキサン-1,2-ジカルボキシジヒドラジドと(1R*, 2S*, 4S*, 5R*)-4,5-ジメトキシシクロヘキサン-1,2-ジカルボキシジヒドラジドの混合物(1.07g)に氷(3.7g), 濃塩酸(1.9ml)およびジエチルエーテル(4.1ml)を順次加えて氷冷下撹拌しながら、亜硝酸ナトリウム(709mg)を含む水(1.6ml)を10分間で滴下した。氷冷下で5分間撹拌し、ジエチルエーテル層を分離し、塩化カルシウムで乾燥した。この溶液にトルエン(10ml)を加えて、注意深くジエチルエーテルのみを減圧下溶媒留去し、トルエン溶液を120℃で1時間加熱した。反応液を60℃に加熱した濃塩酸(3ml)に滴下し、60℃で1時間撹拌した。室温まで冷却したのち、反応液を濃縮し、残さにエタノールを加えて濃縮した。酢酸エチルを加え、析出した粉末をろ取し、標題化合物(745mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.50–1.60 (1H, m), 1.75–1.87 (1H, m), 2.05–2.15 (1H, m), 2.31–2.40 (1H, m), 3.20–3.40 (9H, m), 3.75 (1H, br. s), 8.67 (6H, br. s).

MS (FAB) m/z : 175 ($M+H$) $^+$.

[参考例237] (1R*, 2S*, 4R*)-N²-(tert-ブトキシカルボニル)-N¹-[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]-4-ヒドロキシメチル-1,2-シクロヘキサンジアミン

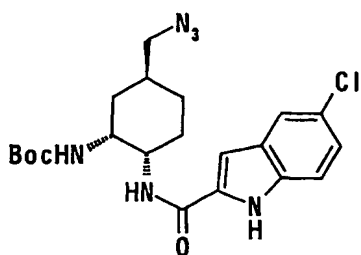


参考例 221 と同様の方法により、 $(1R^*, 2S^*, 4R^*)$ - N^2 - (tert-ブトキシカルボニル) - N^1 - [(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル] - 4-エトキシカルボニル-1, 2-シクロヘキサンジアミンから標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.78–2.30 (16H, m), 3.41–3.59 (3H, m), 3.86–3.95 (1H, m), 4.12–4.20 (1H, m), 4.82–4.91 (1H, m), 6.81 (1H, s), 7.17–7.40 (2H, m), 7.60 (1H, s), 8.03 (1H, br. s), 9.18 (1H, br. s).

MS (ESI) m/z : 422 ($M+H$) $^+$.

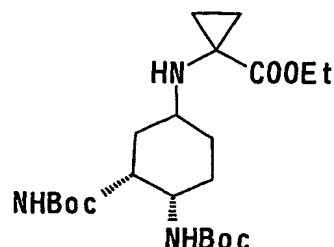
[参考例 238] $(1R^*, 2S^*, 4R^*)$ - 4-アジドメチル- N^2 - (tert-ブトキシカルボニル) - N^1 - [(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル] - 1, 2-シクロヘキサンジアミン



参考例 127 と同様の方法で、 $(1R^*, 2S^*, 4R^*)$ - N^2 - (tert-ブトキシカルボニル) - N^1 - [(5-クロロインドール-2-イル)カルボ

ニル] -4-ヒドロキシメチル-1, 2-シクロヘキサンジアミンから標題化合物を得た。

〔参考例239〕 (1R*, 2S*) -N, N-ビス (tert-ブトキシカルボニル) -4- [(1-エトキシカルボニル) シクロプロパン-1-イル] アミノ-1, 2-シクロヘキサンジアミン (立体異性体Aおよび立体異性体B)



1-アミノシクロプロパンカルボン酸エチルエステル 塩酸塩 (1.63 g) をジクロロメタン (60 ml) に溶解し、(1R*, 2S*) -N, N-ビス (tert-ブトキシカルボニル) -4-オキソ-1, 2-シクロヘキサンジアミン (3.0 g)、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム (2.51 g) を加えて室温にて3時間攪拌した。炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて有機層を分離し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=3:1~1:1) で精製し、標題化合物の立体異性体A (1.43 g) および立体異性体B (2.17 g) を無色アモルファス固体として得た。

立体異性体A:

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.90-1.00 (1H, m), 1.05-1.15 (1H, m), 1.20-1.85 (29H, m), 2.00-2.10 (1H, m), 3.20-3.35 (2H, m), 3.65-3.75 (1H, m), 4.11 (2H, q, $J=7.1\text{ Hz}$), 4.75-4.95 (2H, m).

MS (FAB) m/z : 442 ($M+H$) $^+$.

立体異性体B:

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.90–1.70 (29H, m), 1.85–1.95 (1H, m), 1.95–2.10 (1H, m), 2.20–2.30 (1H, m), 2.85–2.95 (1H, m), 3.20–3.45 (2H, m), 4.13 (2H, q, $J=7.1\text{ Hz}$), 4.80–4.95 (2H, m).

MS (FAB) m/z : 442 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[参考例240] ($1R^*$, $2S^*$)– N^2 –[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]–4–[(1-エトキシカルボニル)シクロプロパン-1-イル]アミノ-1, 2-シクロヘキサンジアミン (立体異性体A) と ($1R^*$, $2S^*$)– N^1 –[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]–4–[(1-エトキシカルボニル)シクロプロパン-1-イル]アミノ-1, 2-シクロヘキサンジアミン (立体異性体A)

($1R^*$, $2S^*$)–N, N-ビス(*tert*-ブトキシカルボニル)–4–[(1-エトキシカルボニル)シクロプロパン-1-イル]アミノ-1, 2-シクロヘキサンジアミン (立体異性体A) (1.34 g) をジクロロメタン (20 ml) に溶解し、飽和塩酸エタノール (20 ml) を加えて90分間攪拌した。溶媒を減圧留去して、($1R^*$, $2S^*$)–4–[(1-エトキシカルボニル)シクロプロパン-1-イル]アミノ-1, 2-シクロヘキサンジアミン 塩酸塩 (立体異性体A) (1.07 g) を無色固体として得た。

次いで、上記の生成物を参考例125と同様の方法で処理し、標題化合物を得た。

一方の標題化合物:

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$) δ : 0.95–1.05 (2H, m), 1.20–1.35 (6H, m), 1.45 (1H, m), 1.50–1.90

(4H, m), 2.00–2.10 (1H, m), 3.05 (1H, m), 3.30 (1H, m), 3.76 (1H, m), 4.13 (2H, q, $J=7.1$ Hz), 6.98 (1H, d, $J=2.2$ Hz), 7.21 (1H, dd, $J=8.8, 2.2$ Hz), 7.35 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.60 (1H, d, $J=1.5$ Hz).

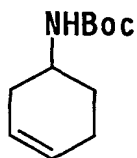
MS (FAB) m/z : 419 ($M+H$)⁺.

他方の標題化合物:

¹H-NMR ($CDCl_3 + CD_3OD$) δ : 0.99 (1H, m), 1.20–1.35 (6H, m), 1.35–1.90 (6H, m), 2.15–2.25 (1H, m), 2.61 (1H, m), 3.36 (1H, m), 4.05–4.20 (3H, m), 6.88 (1H, s), 7.22 (1H, dd, $J=8.8, 2.0$ Hz), 7.35 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.60 (1H, d, $J=2.0$ Hz).

MS (FAB) m/z : 419 ($M+H$)⁺.

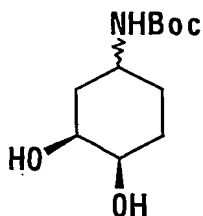
[参考例241] 4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-1-シクロヘキセン



3-シクロヘキセン-1-カルボン酸 (25.3 g) を tert-ブタノール (250 ml) に溶解し、トリエチルアミン (28 ml)、ジフェニルフォスフォリルアジド (43.0 ml) を加えて室温にて1時間、さらに90℃にて2日間攪拌した。溶媒を減圧留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン) で精製後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=20:1) で再精製して標題化合物 (24.9 g) を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.45 (9H, s), 1.45–1.60 (1H, m), 1.80–1.90 (2H, m), 2.05–2.20 (2H, m), 2.35–2.45 (1H, m), 3.78 (1H, br), 4.56 (1H, br), 5.55–5.65 (1H, m), 5.65–5.75 (1H, m).

[参考例242] (1R*, 2S*)-4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-1,2-ジヒドロキシシクロヘキサン

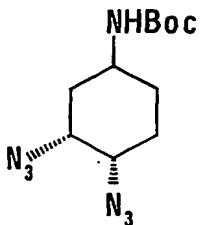


参考例183と同様の方法で、4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-1-シクロヘキセンから標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.15–1.30 (1/2H, m), 1.35–2.00 (15H, m), 2.15–2.30 (3/2H, m), 2.40–2.60 (1H, m), 3.64 (1H, br), 3.75–3.90 (3/2H, m), 4.00 (1/2H, br).

MS (FAB) m/z : 232 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[参考例243] (1R*, 2S*)-4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-1,2-ジアジドシクロヘキサン (立体異性体Aおよび立体異性体B)



参考例127と同様の方法で、(1R*, 2S*)-4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-1,2-ジヒドロキシシクロヘキサンからそれぞれの標

題化合物（立体異性体A）を得た。

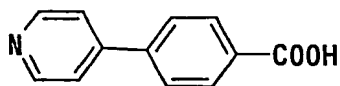
立体異性体A：

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.45 (9H, s), 1.40–1.55 (1H, m), 1.55–1.80 (3H, m), 1.95–2.15 (2H, m), 3.53 (1H, m), 3.59 (1H, br), 3.80 (1H, m), 4.70 (1H, br).

立体異性体B：

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.27 (1H, m), 1.44 (9H, s), 1.40–1.55 (1H, m), 1.80–2.00 (2H, m), 2.00–2.15 (1H, m), 2.21 (1H, m), 3.48 (1H, m), 3.77 (1H, br), 3.89 (1H, br), 4.34 (1H, br).

[参考例244] 4-(4-ピリジル)安息香酸 塩酸塩

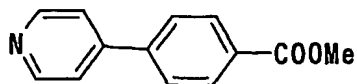


4-ブロモピリジン 塩酸塩 (11.7 g) と 4-カルボキシフェニルボロン酸 (10.0 g) をトルエン (250 ml) - 水 (250 ml) の混合溶媒に溶解し、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (0) (5.0 g) と無水炭酸ナトリウム (25.4 g) を順次加えて、120℃で19時間加熱還流した。室温まで冷却した後、酢酸エチルを加え、水で抽出し、水層に濃塩酸を加えて酸性にした。水層を酢酸エチルで洗浄したのち、水層を濃縮して析出する固体をろ取し、標題化合物 (8.37 g) を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 8.11 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.14 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.35 (2H, d, $J=6.6\text{ Hz}$), 8.97 (2H, d, $J=6.6\text{ Hz}$).

MS (FAB) m/z : 200 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

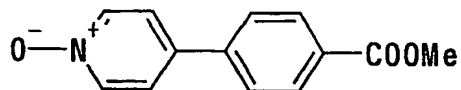
[参考例245] 4-(4-ピリジル)安息香酸 メチルエステル



4-(4-ピリジル)安息香酸 塩酸塩 (12.4 g) をメタノール (200 ml) に溶解し、室温で濃硫酸 (5 ml) を加えて3時間加熱還流した。反応終了後、溶媒を留去し残さに飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残さにヘキサンを加えて固化し、標題化合物 (9.86 g) を無色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.96 (3H, s), 7.54 (2H, d, $J=5.9\text{ Hz}$), 7.71 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 8.16 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 8.71 (2H, d, $J=5.9\text{ Hz}$).

[参考例246] 4-(4-メトキシカルボニルフェニル)ピリジン N-オキシド

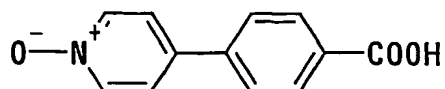


4-(4-ピリジル)安息香酸 メチルエステル (1.49 g) をジクロロメタン (30 ml) に溶解し、70% m-クロロ過安息香酸 (3.46 g)、を加え、室温で1時間攪拌した。亜硫酸ナトリウム水溶液を加えて分液し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄したのち、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、標題化合物 (1.33 g) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO) δ : 3.88 (3H, s), 7.86 (2H, d, $J=7.2\text{ Hz}$), 7.94 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 8.05 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 8.30 (2H, d, $J=7.2\text{ Hz}$).

MS (FAB) m/z : 230 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

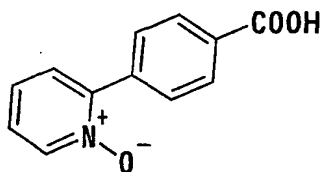
[参考例247] 4-(4-カルボキシフェニル)ピリジン N-オキシド



4-(4-メトキシカルボニルフェニル)ピリジン N-オキシド (802 mg) をジオキサン (20 ml) に溶解し、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (5 ml) を加え、1 時間還流したのち、室温で 2 時間攪拌した。1 規定塩酸水溶液 (5 ml) を加えて中和し、さらに水 (5 ml) を加えて、生じた沈殿をろ取り、標題化合物 (627 mg) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO) δ : 7.85 (2H, d, $J=7.2\text{ Hz}$), 7.91 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 8.03 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 8.30 (2H, d, $J=7.2\text{ Hz}$).

[参考例 248] 2-(4-カルボキシルフェニル)ピリジン N-オキシド

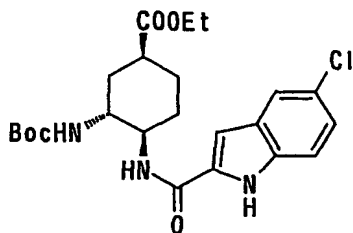


4-(2-ピリジル)安息香酸より上記参考例と同様にして合成した 2-(4-エトキシカルボニルフェニル)ピリジン N-オキシド (260 mg) を、1,4-ジオキサン (10 ml) に溶解し、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (2.00 ml) を加え、2 時間過熱還流した。反応液を減圧下濃縮し、残さに 1 規定塩酸 (6 ml) を加えたのち、析出した沈殿をろ取り、標題化合物 (202 mg) を無色非晶質固体として得た。

$^1\text{HNMR}$ (DMSO- d_6) δ : 7.41-7.45 (2H, m), 7.65-7.69 (1H, m), 7.94 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 8.02 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 8.34-8.38 (1H, m), 13.09 (1H, s).

MS (FAB) m/z : 216 ($M+H$) $^+$.

[参考例 249] (1R, 2R, 4S) -N²-(tert-ブトキシカルボニル) -N¹-(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル-4-エトキシカルボニル-1, 2-シクロヘキサンジアミン



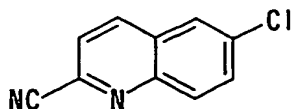
1) 参考例 158 と同様の方法により、(1S, 3R, 4R) -4-アジド-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ) シクロヘキサン-1-カルボン酸エチルエステルから (1R, 2R, 4S) -N²-(tert-ブトキシカルボニル) -4-エトキシカルボニル-1, 2-シクロヘキサンジアミンを淡褐色油状物として得た。

2) 参考例 159 と同様の方法により、上記の生成物から標題化合物を無色固体として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.22-1.72 (15H, m), 2.15-2.28 (2H, m), 2.41-2.49 (1H, m), 2.85 (1H, brs), 3.62-3.75 (1H, m), 3.78-3.92 (1H, m), 4.12-4.28 (2H, m), 4.56-4.63 (1H, m), 6.88 (1H, brs), 7.20 (1H, dd, J=8.8 and 2.0 Hz), 7.33 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.52-7.57 (1H, m), 7.59 (1H, d, J=2.0 Hz), 9.24 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 464 (M+H)⁺.

[参考例 250] 6-クロロ-2-シアノキノリン

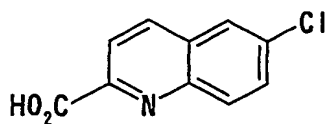


6-クロロキノリン (2.50 g) をジクロロメタン (25 ml) に溶解し、氷冷下 m-クロロ過安息香酸 (3.71 g) を加えて室温で 1 時間攪拌した。ジクロロメタンで希釈後、チオ硫酸ナトリウム水溶液、水酸化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残さをジクロロメタン (40 ml) に溶解し、シアン化トリメチルシリル (2.0 ml)、塩化 N, N-ジメチルカルバモイル (1.50 ml) を加えて 9 時間加熱還流した。さらにシアン化トリメチルシリル (1.0 ml)、塩化 N, N-ジメチルカルバモイル (0.80 ml) を加えて 16 時間加熱還流後、ジクロロメタンで希釈して 10% 炭酸カリウム水溶液 (40 ml) を加えて 30 分間攪拌した。有機層を分離し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残さにジクロロメタンを加え、析出している結晶をろ取し、標題化合物 (1.77 g) を無色結晶として得た。さらに母液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン) で精製して、標題化合物 (0.80 g) を薄黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 7.94 (1H, dd, $J=9.0, 2.2\text{ Hz}$), 8.09 (1H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 8.15 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 8.29 (1H, d, $J=2.2\text{ Hz}$), 8.63 (1H, d, $J=8.5\text{ Hz}$).

MS (FAB) m/z : 189 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[参考例 251] 6-クロロキノリン-2-カルボン酸



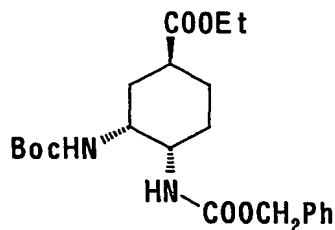
6-クロロ-2-シアノキノリン (1.73 g) を濃塩酸 (40 ml) に溶解し、19 時間加熱還流した。室温まで下げ、析出物をろ取した後、水洗し、標題化合物 (1.81 g) を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 7.87 (1H, dd, $J=9.0, 2.2$).

4 Hz), 8.10–8.20 (2H, m), 8.24 (1H, d, $J=2.2$ Hz), 8.52 (1H, d, $J=8.5$ Hz).

MS (FAB) m/z : 208 ($M + H$)⁺.

[参考例 252] (1S, 2R, 4S)–N¹–ベンジルオキシカルボニル–N²–(tert-ブトキシカルボニル)–4–エトキシカルボニルシクロヘキサンジアミン

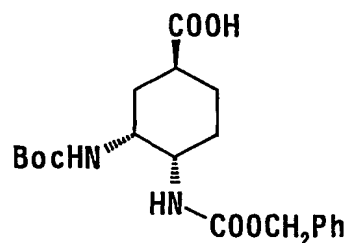


(1S, 2R, 4S)–N²–(tert-ブトキシカルボニル)–4–エトキシカルボニルシクロヘキサンジアミン (3.10 g) をテトラヒドロフラン (50 ml) に溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (50 ml) を加えた。反応液に塩化ベンジルオキシカルボニル (1.71 ml) を氷冷下で滴下したのち、室温で3日間攪拌した。反応液に酢酸エチル (200 ml) と水 (200 ml) を加え、分液操作をおこなった。有機層を無水硫酸ナトリウムにより乾燥したのち、溶媒を減圧下留去した。析出した固体をろ取し、標題化合物 (3.24 g) を無色固体として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.24 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 1.29–1.44 (1H, m), 1.51–1.64 (1H, m), 1.72–2.02 (4H, m), 2.27–2.40 (1H, m), 3.60–3.73 (1H, m), 4.00–4.15 (3H, m), 4.59 (1H, br. s), 5.01–5.13 (2H, m), 5.26 (1H, br. s), 7.27–7.38 (5H, m).

[参考例 253] (1S, 2R, 4S)–4–カルボキシー–N¹–ベンジルオキシカルボニル–N²–(tert-ブトキシカルボニル)–1, 2–シクロヘキ

サンジアミン

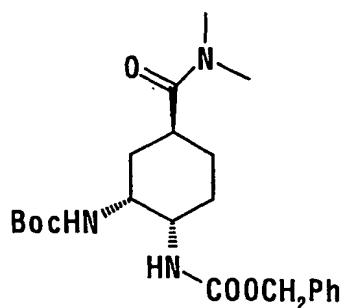


(1S, 2R, 4S) -N¹-ベンジルオキシカルボニル-N²-(tert-ブトキシカルボニル)-4-エトキシカルボニル-1,2-シクロヘキサンジアミン (620mg) をテトラヒドロフラン (10ml) に溶解し、水酸化リチウム1水和物 (93mg) の水溶液 (5.0ml) を加えて室温で16時間攪拌した。反応液に水酸化リチウム1水和物 (221mg) を追加し室温で2時間攪拌した後、1規定塩酸を加えて中和し、塩化メチレンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、標題化合物 (580mg) を無色泡状物質として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.22-2.02 (6H, m), 1.44 (9H, s), 2.27-2.45 (1H, br), 3.71-3.76 (1H, br), 4.09 (1H, br), 4.66-4.71 (1H, br), 5.10 (2H, s), 5.26 (1H, br), 6.15 (1H, br), 7.35 (5H, s)

MS (FAB) m/z : 393 (M+H)⁺.

[参考例254] (1S, 2R, 4S) -N¹-ベンジルオキシカルボニル-N²-(tert-ブトキシカルボニル)-4-(N,N-ジメチルカルバモイル)-1,2-シクロヘキサンジアミン



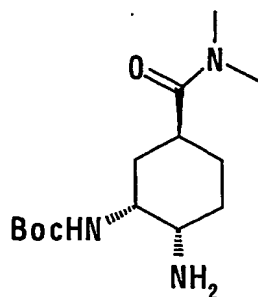
(1S, 2R, 4S) - 4-カルボキシ-N¹-ベンジルオキシカルボニル-N²-(tert-ブトキシカルボニル) - 1, 2-シクロヘキサンジアミン (580mg) をジクロロメタン (50ml) に溶解し、ジメチルアミン 塩酸塩 (240mg)、トリエチルアミン (0.41ml)、3-(3-ジメチルアミノプロピル) - 1-エチルカルボジイミド 塩酸塩 (420mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物 (340mg) を加えて室温で1時間攪拌した。反応液にジメチルアミン 塩酸塩 (480mg) とトリエチルアミン (0.82ml) を追加し、室温で更に18時間攪拌した。反応液を水に注ぎ込み、有機層を分離し、1規定塩酸、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール：塩化メチレン=3：47→2：23) で精製し標題化合物 (620mg) を無色泡状物質として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.26-1.98 (6H, m), 1.44 (9H, s), 2.57-2.63 (1H, m), 2.93 (3H, s), 3.02 (3H, s), 3.70 (1H, br. s), 4.14 (1H, br. s), 4.65 (1H, br. s), 5.10 (2H, s), 5.05-5.13 (1H, br), 7.35 (5H, s)

MS (FAB) m/z = 420 (M+H)⁺.

[参考例255] (1S, 2R, 4S) - N²-(tert-ブトキシカルボニル) - 4-(N, N-ジメチルカルバモイル) - 1, 2-シクロヘキサンジアミ

ン

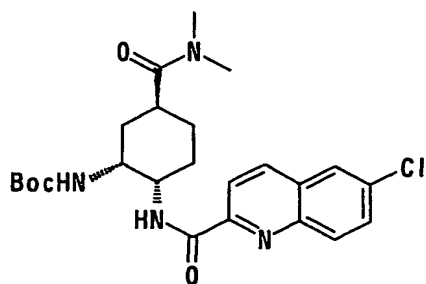


(1S, 2S, 4R) -N¹-ベンジロキシカルボニル-N²-(tert-ブトキシカルボニル)-4-(N, N-ジメチルカルバモイル)-1, 2-シクロヘキサンジアミン (560mg) をテトラヒドロフラン (100ml) に溶解し、10%パラジウム炭素 (220mg) を加え水素気流下17時間攪拌した。触媒をろ去後、ろ液を濃縮し標題化合物 (370mg) を無色油状物質として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.21-1.87 (6H, m), 1.45 (9H, s), 2.64-2.75 (1H, m), 2.92 (3H, s), 3.02 (3H, s), 3.73-3.78 (2H, br. s), 4.93 (1H, br. s)

MS (FAB) m/z : 286 (M+H)⁺.

[参考例256] (1S, 2R, 4S) -N²-(tert-ブトキシカルボニル)-N¹-[(6-クロロキノリン-2-イル)カルボニル]-4-(N, N-ジメチルカルバモイル)-1, 2-シクロヘキサンジアミン

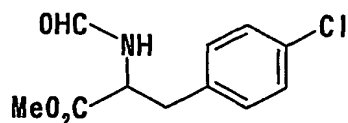


参考例159と同様の方法で(1S, 2R, 4S)-N²-(tert-ブトキシカルボニル)-4-(N,N-ジメチルカルバモイル)-1,2-シクロヘキサジアミンおよび6-クロロキノリン-2-カルボン酸から標題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.41 (9H, br), 1.50-1.70 (1H, m), 1.75-1.95 (2H, m), 1.95-2.25 (3H, m), 2.65-2.80 (1H, m), 2.96 (3H, s), 3.07 (3H, s), 4.15-4.30 (1H, m), 4.30-4.40 (1H, m), 4.95 (1H, br), 7.66 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.84 (1H, s), 8.00 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.19 (1H, d, J=8.6 Hz), 8.30 (1H, d, J=8.6 Hz).

MS (FAB) m/z: 475 (M+H)⁺.

[参考例257] (±)-N-ホルミル-(4-クロロフェニル)アラニンメチルエステル



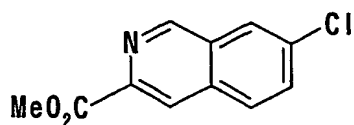
(±)-(4-クロロフェニル)アラニンメチルエステル 塩酸塩 (2.00 g) をジクロロメタン (20 ml) に懸濁し、3-(3-ジメチルアミノプロピル)-1-エチルカルボジイミド 塩酸塩 (1.60 g)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物 (1.23 g)、N-メチルモルホリン (1.90 ml)、ぎ酸 (0.30 ml) を加えて15分間攪拌した。さらにぎ酸 (0.30 ml) を加えて15分間攪拌する操作を3回繰り返した後、ジクロロメタンで反応液を希釈した。有機層を水洗後、無水硫酸ナトリウムで乾燥して溶媒を減圧留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン:メタノール=40:1) で精製し、標題化合物 (1.21 g) を黄色油状

物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.10 (1H, dd, $J=13.9, 5.6$ Hz), 3.18 (1H, dd, $J=13.9, 5.9$ Hz), 3.75 (3H, s), 4.95 (1H, m), 6.07 (1H, br), 7.05 (2H, d, $J=8.3$ Hz), 7.27 (2H, d, $J=8.3$ Hz), 8.18 (1H, s).

MS (FAB) m/z : 242 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

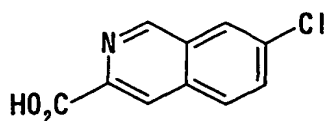
[参考例258] 7-クロロイソキノリン-3-カルボン酸 メチルエステル



(±)-N-ホルミル- (4-クロロフェニル) アラニン メチルエステル (1.45 g) をジクロロメタン (40 ml) に溶解し、オキサリルクロリド (0.57 ml) を滴下した。室温にて30分間攪拌後、外温約 -10°C にて第二塩化鉄 (1.17 g) を加えて室温にて4日間攪拌した。1規定塩酸を加え、ジクロロメタンで希釈して有機層を分離し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残さをメタノール (38 ml) に溶解し、濃硫酸 (2 ml) を加えて20時間加熱還流した。炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてジクロロメタンで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=2:1 \rightarrow 酢酸エチル) で精製し、標題化合物 (0.25 g) を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.07 (3H, s), 7.74 (1H, dd, $J=8.8, 2.0$ Hz), 7.94 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 8.06 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 8.59 (1H, s), 9.28 (1H, s).

[参考例259] 7-クロロイソキノリン-3-カルボン酸 塩酸塩

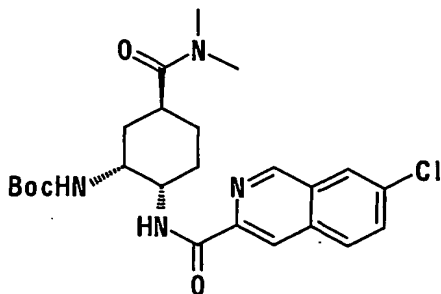


7-クロロイソキノリン-3-カルボン酸 メチルエステル (0.23 g) を濃塩酸 (10 ml) に溶解して18時間加熱還流した。反応液の温度を室温まで下げ、析出物を濾取後、水洗し、標題化合物 (0.21 g) を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 7.96 (1H, m), 8.29 (1H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 8.44 (1H, s), 8.72 (1H, s), 9.45 (1H, d, $J=6.6\text{ Hz}$).

MS (FAB) m/z : 208 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[参考例260] (1S, 2R, 4S) - N^2 - (tert-ブトキシカルボニル) - N^1 - [(7-クロロイソキノリン-3-イル) カルボニル] - 4 - (N, N-ジメチルカルバモイル) - 1, 2-シクロヘキサンジアミン



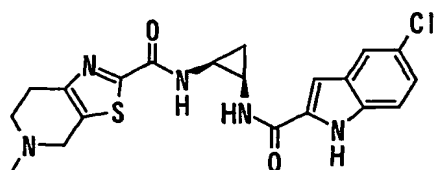
参考例159と同様の方法で(1S, 2R, 4S) - N^2 - (tert-ブトキシカルボニル) - 4 - (N, N-ジメチルカルバモイル) - 1, 2-シクロヘキサンジアミンおよび7-クロロイソキノリン-2-カルボン酸 塩酸塩から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.30-1.65 (10H, br), 1.75-1.90 (2H, m), 1.90-2.25 (3H, m), 2.65-2.

9.0 (1H, br), 2.96 (3H, s), 3.08 (3H, s), 4.20–4.30 (1H, m), 4.30–4.40 (1H, m), 4.93 (1H, br), 7.68 (1H, m), 7.90 (1H, br), 7.99 (1H, s), 8.35–8.70 (2H, m), 9.01 (1H, br).

MS (FAB) m/z : 475 (M+H)⁺.

【実施例1】 (±)-cis-N¹-[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]-N²-[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]-1, 2-シクロプロパンジアミン 塩酸塩

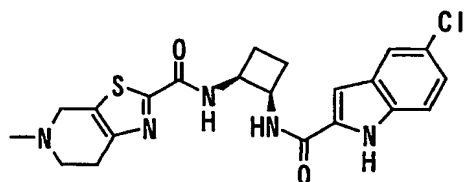


(±)-cis-N-[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]-1, 2-シクロプロパンジアミン (108mg) および5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボン酸 リチウム塩 (124mg) をN, N-ジメチルホルムアミド (3ml) に溶解した溶液に1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物 (71mg)、および1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩 (100mg) を室温にて加え、8日間攪拌した。真空ポンプを用いて反応液を減圧下濃縮後、水 (50ml) および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (50ml) を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し、残さを分取用シリカゲル薄層クロマトグラフィー (ジクロロメタン:メタノール=10:1) で精製した。得られたアモルファス状物質に1規定塩酸、ジクロロメタン、およびメタノールを加えた後、濃縮し、標題化合物 (72mg) を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.15–1.35 (2H, m), 2.88 (3H, s), 2.95–3.25 (4H, m), 3.35–3.75 (2H, m), 4.32–4.45 (1H, m), 4.68 (1H, br, $J=15.4\text{ Hz}$), 7.08 (1H, s), 7.17 (1H, dd, $J=8.6, 2.1\text{ Hz}$), 7.41 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.70 (1H, s), 8.50 (1H, br, $J=11.0\text{ Hz}$), 8.56 (1H, br. s), 11.56 (1H, br, $J=19.3\text{ Hz}$), 11.86 (1H, s).

MS (FAB) m/z : 430 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【実施例2】 (±)-cis-N¹-[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]-N²-[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]-1, 2-シクロブタンジアミン 塩酸塩



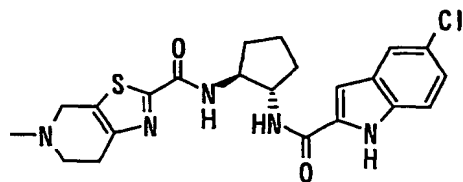
(±)-cis-N-[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]-1, 2-シクロブタンジアミン (117mg) をN, N-ジメチルホルムアミド (5ml) に溶かし、5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボン酸 リチウム塩 (136mg)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩 (255mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物 (90mg) を加え、室温で一晩攪拌した後、真空ポンプを用いて溶媒を減圧下に留去し、残さにジクロロメタン、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて分液した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧下留去した後、残さ

をシリカゲルを担体とするフラッシュカラムクロマトグラフィー（メタノール：ジクロロメタン＝7：93）で精製した。得られた化合物に酢酸エチルおよび1規定塩酸エタノール溶液を加えて酸性にして溶媒を減圧下濃縮した。酢酸エチルを再び加えて、生じた沈殿を濾取、乾燥して標題化合物（56mg）を無色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.00–2.35 (4H, m), 2.88 (3H, m), 3.10 (2H, br. s), 3.20–3.75 (3H, m), 4.20–4.85 (3H, m), 7.09 (1H, s), 7.16 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.38 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.71 (1H, s), 8.63 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 8.85 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 10.85–11.20 (1H, br), 11.81 (1H, s).

MS (FAB) m/z : 444 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【実施例3】 (±)-trans-N¹-[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]-N²-[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]-1, 2-シクロペンタンジアミン 塩酸塩



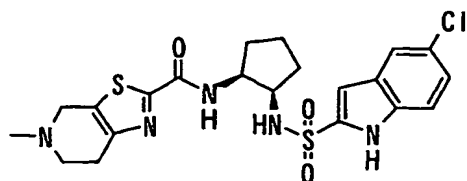
(±)-trans-N-[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]-1, 2-シクロペンタンジアミン 塩酸塩 (120mg) をN, N-ジメチルホルムアミド (5ml) に溶解し、5-クロロインドール-2-カルボン酸 (80mg)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩 (98

mg), 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物(23mg) およびトリエチルアミン(141 μ l)を加え、室温で3日攪拌した。溶媒を減圧下留去し、残さにジクロロメタン、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて分液した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残さをシリカゲルを担体とするフラッシュカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン:メタノール=93:7)で精製し、得られた淡黄色固体にジクロロメタン(5ml)および1規定塩酸エタノール溶液(282 μ l)を加えた。酢酸エチルを加え、溶媒を減圧下濃縮し、生じた沈殿をろ取し、標題化合物(109mg)を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.64–1.74 (4H, m), 1.98–2.02 (2H, m), 2.89 (3H, s), 3.14 (2H, br. s), 3.47–3.65 (2H, m), 4.29–4.63 (4H, m), 7.10 (1H, d, $J=1.5\text{Hz}$), 7.14 (1H, dd, $J=8.5, 2.0\text{Hz}$), 7.38 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.68 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 8.55 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 8.91 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 11.49 (1H, br. s), 11.76 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 458 ($M+H$) $^+$.

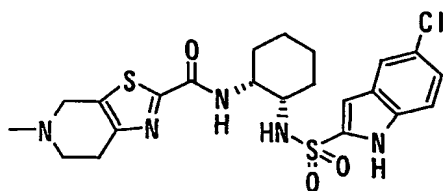
[実施例4] (±)-cis- N^1 -[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]- N^2 -[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]-1, 2-シクロペンタンジアミン 塩酸塩



実施例 2 と同様の方法で、(±)-cis-N-[(5-クロロ-1-フェニルスルホニルインドール-2-イル) スルホニル] -1, 2-シクロペンタンジアミン (409mg)、5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボン酸 リチウム塩 (250mg) および 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 1 水和物 (61mg) を N, N-ジメチルホルムアミド (7ml) に溶解し、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩 (259mg) を縮合剤として反応させることにより、標題化合物 (182mg) を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.43-1.85 (6H, m), 2.94 (3H, s), 3.15 (2H, br. s), 3.49-3.84 (3H, m), 4.23 (1H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 4.35-4.63 (2H, brm), 6.78 (1H, s), 7.22 (1H, dd, $J=8.8, 2.0\text{Hz}$), 7.30 (1H, br. s), 7.54 (1H, br. s), 7.88, 7.90 (1H, each s), 8.15 (1H, br, $J=8.3\text{Hz}$), 11.55-11.75 (1H, brm), 12.01 (1H, br. s).
 MS (ESI) m/z : 494 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[実施例 5] (±)-cis-N¹-[(5-クロロインドール-2-イル) スルホニル] -N²-[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] -1, 2-シクロヘキサジアミン 塩酸塩



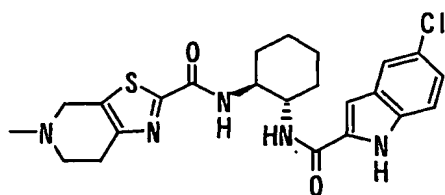
(±)-cis-N-[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] -1, 2-シクロヘキサ

ンジアミン トリフルオロ酢酸塩 (400mg) をジクロロメタン (10ml) に懸濁し、トリエチルアミン (0.514ml) と、5-クロロ-1-フェニルスルホニルインドール-2-スルホニルクロライド (特開2000-119253) (319mg) を加え、室温で15分攪拌した。反応液に水を加え分液操作をおこなった後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン: メタノール=100:3) により精製し、淡黄色泡状物質を得た。これをテトラヒドロフラン (3ml) に溶解し、メタノール (2ml)、1規定水酸化ナトリウム水溶液 (1.5ml) を加え2時間過熱還流した。反応液を減圧下濃縮し、残さにジクロロメタンと1規定塩酸を加え分液操作をおこなった。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧下で留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン: メタノール=100:3) により精製し、淡黄色泡状物質を得た。これに1規定塩酸 (1ml) を加えた後、減圧下濃縮し、標題化合物 (108mg) を淡黄色泡状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.20-1.78 (8H, m), 2.94 (3H, s), 3.13 (2H, br. s), 3.22-3.40 (1H, m), 3.44-3.70 (3H, m), 3.83-3.95 (1H, m), 4.20-4.70 (1H, m), 6.78 (1H, s), 7.18-7.30 (2H, m), 7.44 (1H, s), 7.69 (1H, br. s), 8.09 (1H, br. s), 11.92 (1H, s).

MS (FAB) m/z : 508 ($M+H$) $^+$.

[実施例6] (±)-trans-N¹-[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]-N²-[(5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]-1,2-シクロヘキサンジアミン 塩酸塩



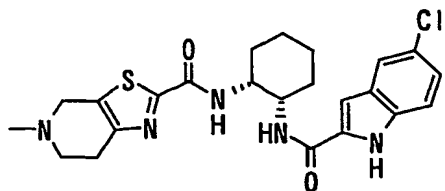
(±) - *trans* - N - [(5 - メチル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロチアゾロ [5, 4 - c] ピリジン - 2 - イル) カルボニル] - 1, 2 - シクロヘキサンジアミン トリフルオロ酢酸塩 (300mg) を N, N - ジメチルホルムアミド (20ml) に溶解し、5 - クロロインドール - 2 - カルボン酸 (109mg)、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール 1 水和物 (9mg)、1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド 塩酸塩 (321mg)、トリエチルアミン (0.232ml) を加え室温で一晩攪拌した。真空ポンプを用いて反応液を減圧下濃縮し、残さにジクロロメタンと水を加え分液操作をおこなった後有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン : メタノール = 25 : 1) により精製し、無色泡状物質を得た。これに 1 規定塩酸 (1ml) を加えた後、減圧下濃縮し、標題化合物 (203mg) を淡褐色泡状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.25 - 1.40 (2H, m), 1.46 - 1.81 (4H, m), 1.88 - 1.98 (2H, m), 2.89 (3H, s), 3.00 - 3.76 (5H, m), 3.86 - 3.97 (1H, m), 4.00 - 4.10 (1H, m), 4.25 - 4.72 (1H, m), 7.03 (1H, s), 7.12 (1H, dd, $J=8.5, 1.2\text{Hz}$), 7.38 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.64 (1H, s), 8.28 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 8.54 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 11.70 (1H, s).

MS (FAB) m/z : 472 ($M+H$) $^+$.

[実施例 7] (±) - *cis* - N 1 - [(5 - クロロインドール - 2 - イル) カ

ルボニル] -N²- [(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ
[5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] -1, 2-シクロヘキサンジ
アミン 塩酸塩

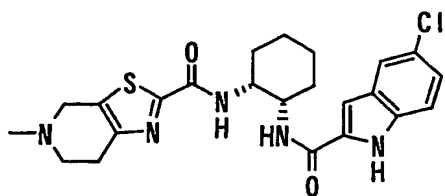


実施例6と同様の方法で、(±)-cis-N-[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]-1, 2-シクロヘキサンジアミン トリフルオロ酢酸塩から標題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.35-1.70 (6H, m), 1.80-2.06 (2H, m), 2.89 (3H, s), 3.00-3.27 (2H, m), 3.35-3.51 (1H, m), 3.57-3.82 (1H, m), 4.15-4.30 (2H, m), 4.32-4.48 (1H, m), 4.60-4.74 (1H, m), 7.15 (1H, s), 7.17 (1H, d, J=8.8, 2.0Hz), 7.41 (1H, d, J=8.6Hz), 7.70 (1H, d, J=2.0Hz), 8.14 (1H, br. s), 8.36-8.48 (1H, m), 11.51 (1H, br. s), 11.86 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 472 (M+H)⁺.

[実施例8] (1S, 2R)-N¹-[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]-N²-[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]-1, 2-シクロヘキサンジアミン



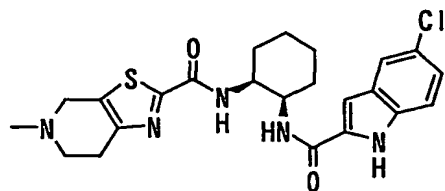
実施例6と同様の方法で、(1R, 2S)-N¹-[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] -1, 2-シクロヘキサンジアミン (異性体B) から標題化合物を得た。

$[\alpha]_D -128.7^\circ$ (20.8℃, C=0.5, CHCl₃).

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.38-1.52 (2H, m), 1.55-1.70 (4H, m), 1.89-2.07 (2H, m), 2.38 (3H, s), 2.70-2.77 (2H, m), 2.78-2.87 (2H, m), 3.63 (2H, s), 4.20-4.30 (2H, m), 7.12 (1H, s), 7.14 (1H, d, J=8.8Hz), 7.41 (1H, d, J=8.8Hz), 7.67 (1H, s), 8.10 (1H, d, J=6.9Hz), 8.30 (1H, d, J=8.1Hz), 11.77 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 472 (M+H)⁺.

[実施例9] (1R, 2S)-N¹-[(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] -N²-[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] -1, 2-シクロヘキサンジアミン



実施例6と同様の方法で、(1S, 2R)-N¹-[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル]

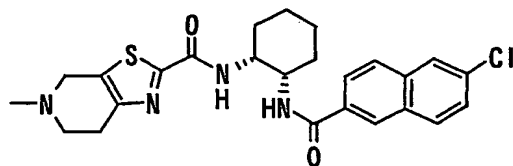
ル] -1, 2-シクロヘキサンジアミン (異性体A) から標題化合物を得た。

$[\alpha]_D +125.7^\circ$ (20.8℃, C=0.5, CHCl₃).

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.38-1.52 (2H, m), 1.55-1.70 (4H, m), 1.89-2.07 (2H, m), 2.37 (3H, s), 2.70-2.76 (2H, m), 2.78-2.86 (2H, m), 3.63 (2H, s), 4.20-4.30 (2H, m), 7.13 (1H, s), 7.15 (1H, d, J=8.8Hz), 7.41 (1H, d, J=8.8Hz), 7.67 (1H, s), 8.10 (1H, d, J=6.9Hz), 8.30 (1H, d, J=8.1Hz), 11.78 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 472 (M+H)⁺.

[実施例10] (±)-cis-N¹-[(6-クロロナフタレン-2-イル)カルボニル]-N²-[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]-1, 2-シクロヘキサンジアミン 塩酸塩



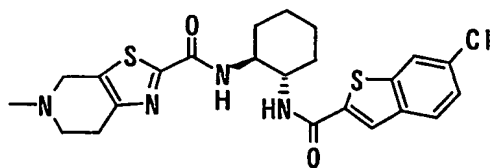
実施例6と同様の方法で、(±)-cis-N-[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]-1, 2-シクロヘキサンジアミン 塩酸塩 (275mg)、6-クロロナフタレン-2-カルボン酸 (Eur. J. Chem. -Chem. Ther., 1984年, 19巻, 205-214頁) (148mg)、トリエチルアミン (0.298ml) および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物 (11mg) をN, N-ジメチルホルムアミド (20ml) に溶解し、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩 (412mg) を縮

合剤として反応させることにより、化合物（186mg）を淡褐色泡状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.40–1.56 (2H, m), 1.57–1.77 (4H, m), 1.90–2.10 (2H, m), 2.90 (3H, s), 3.13 (2H, br. s), 3.28–3.74 (2H, m), 4.26 (2H, br. s), 4.30–4.74 (2H, m), 7.59 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.90 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.98 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 8.03–8.11 (2H, m), 8.25–8.58 (3H, m), 11.52 (1H, br. s).

MS (FAB) m/z : 483 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【実施例11】 (±)-trans- N^1 -[(6-クロロベンゾ[b]チオフェン-2-イル)カルボニル]- N^2 -[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]-1, 2-シクロヘキサンジアミン 塩酸塩



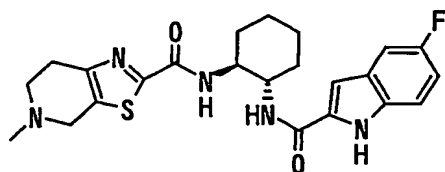
実施例6と同様の方法で、(±)-trans- N -[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]-1, 2-シクロヘキサンジアミン 塩酸塩 (255mg, 0.665 mmol)、6-クロロベンゾ[b]チオフェン-2-カルボン酸 (特開2000-119253) (141mg)、トリエチルアミン (0.276 ml) および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物 (10mg) を N , N -ジメチルホルムアミド (20ml) に溶解し、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩 (382mg) を縮合剤として反応

させることにより、標題化合物 (239mg) を淡褐色泡状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.20–1.98 (8H, m), 2.88 (3H, s), 3.00–3.72 (4H, m), 3.84–4.09 (2H, m), 4.20–4.75 (2H, m), 7.41 (1H, dd, $J=8.6, 1.7\text{Hz}$), 7.91 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.99 (1H, s), 8.12 (1H, s), 8.54–8.67 (2H, m), 11.53 (1H, br. s).

MS (FAB) m/z : 489 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[実施例12] (±)-trans- N^1 -[(5-フルオロインドール-2-イル)カルボニル]- N^2 -[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]-1, 2-シクロヘキサンジアミン 塩酸塩



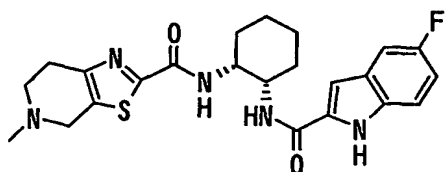
実施例6と同様の方法で、(±)-trans- N -[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]-1, 2-シクロヘキサンジアミン 塩酸塩と5-フルオロインドール-2-カルボン酸から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.20–1.38 (2H, m), 1.40–1.57 (1H, m), 1.54–1.68 (1H, m), 1.71 (2H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 1.88 (2H, d, $J=12.0\text{Hz}$), 2.86 (3H, s), 2.95–3.24 (2H, m), 3.40 (1H, br. s), 3.63 (1H, br. s), 3.90 (1H, br. s), 3.97–4.10 (1H, m), 4.20–4.44 (1H, m), 4.53–4.70

(1H, m), 6.98 (1H, dd, $J=9.2, 2.3$ Hz), 7.01 (1H, s), 7.31–7.39 (2H, m), 8.26 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 8.59 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 11.21 (1/2 H, br. s), 11.42 (1/2 H, br. s), 11.60 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 456 ($M+H$)⁺.

[実施例13] (±)-cis-N¹-[(5-フルオロインドール-2-イル)カルボニル]-N²-[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]-1, 2-シクロヘキサンジアミン 塩酸塩



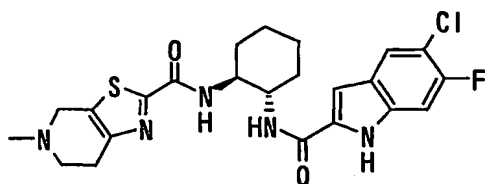
実施例6と同様の方法で、(±)-cis-N-[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]-1, 2-シクロヘキサンジアミン 塩酸塩と5-フルオロインドール-2-カルボン酸から標題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.43 (2H, br. s), 1.61 (4H, br. s), 1.82–2.08 (2H, m), 2.89 (3H, s), 3.00–3.23 (2H, m), 3.44 (1H, br. s), 3.65 (1H, br. s), 4.23 (1H, d, $J=16.2$ Hz), 4.26 (1H, br. s), 4.41 (1H, br. s), 4.68 (1H, d, $J=16.2$ Hz), 6.98–7.07 (1H, m), 7.14 (1H, s), 7.37–7.43 (2H, m), 8.01 (1H, br. s), 8.35–8.52 (1H, br), 11.37 (1H, br. s), 11.74 (1H,

s) .

MS (ESI) m/z : 456 (M+H)⁺.

[実施例14] (±)-trans-N¹-[(5-クロロ-6-フルオロインドール-2-イル)カルボニル]-N²-[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]-1, 2-シクロヘキサンジアミン 塩酸塩

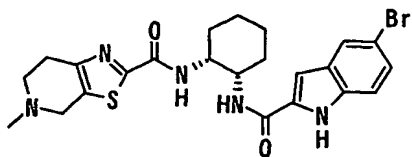


実施例6と同様の方法で、(±)-trans-N-[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]-1, 2-シクロヘキサンジアミン 塩酸塩と5-クロロ-6-フルオロインドール-2-カルボン酸から標題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.20-1.40 (2H, m), 1.40-1.80 (4H, m), 1.80-2.00 (2H, m), 2.87 (3H, s), 3.01 (2H, br. s), 3.30-3.80 (2H, m), 3.81-3.97 (2H, m), 4.20-4.80 (2H, m), 7.06 (1H, s), 7.28 (1H, d, J=10.0Hz), 7.86 (1H, d, J=7.3Hz), 8.32 (1H, d, J=8.5Hz), 8.59 (1H, d, J=8.5Hz), 11.77 (1H, s).

MS (FAB) m/z : 490 (M+H)⁺.

[実施例15] (±)-cis-N¹-[(5-プロモインドール-2-イル)カルボニル]-N²-[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]-1, 2-シクロヘキサンジアミン 塩酸塩

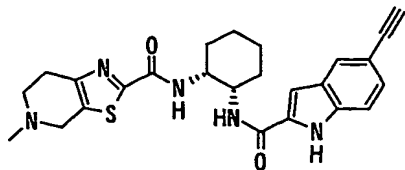


実施例6と同様の方法で、(±)-cis-N-[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] -1, 2-シクロヘキサンジアミン 塩酸塩と5-プロモインドール-2-カルボン酸から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.43 (2H, br. s), 1.61 (4H, br. s), 1.80-2.10 (2H, m), 2.88 (3H, s), 3.00-3.26 (2H, m), 3.40 (1H, br. s), 3.65 (1H, br. s), 4.22 (1H, br. s), 4.26 (1H, br. s), 4.41 (1H, br. s), 4.67 (1H, d, $J=15.6\text{ Hz}$), 7.14 (1H, s), 7.28 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.37 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.84 (1H, s), 8.13 (1H, br. s), 8.33-8.52 (1H, m), 11.51 (1H, br. s), 11.86 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 515 (M^+).

[実施例16] (±)-cis-N¹- [(5-エチニルインドール-2-イル) カルボニル] -N²- [(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] -1, 2-シクロヘキサンジアミン



(±)-cis-N¹- [(5-プロモインドール-2-イル) カルボニル]

-N²- [(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] -1, 2-シクロヘキサンジアミン (300mg) およびトリフェニルホスフィン (70mg) のテトラヒドロフラン溶液 (2ml) にトリエチルアミン (6ml)、N, N-ジメチルホルムアミド (5ml)、トリメチルシリルアセチレン (0.250ml)、および酢酸パラジウム (20mg) を室温にて加えた。90℃にて2時間攪拌後、反応液を室温まで放冷し、ジクロロメタン (20ml) および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (30ml) を加え分液した。水層をジクロロメタン (3 x 10ml) で抽出し、有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し残渣を得た。得られた残渣を分取用シリカゲル薄層クロマトグラフィー (ジクロロメタン: アセトン: メタノール=10:10:1) を用いて精製し、

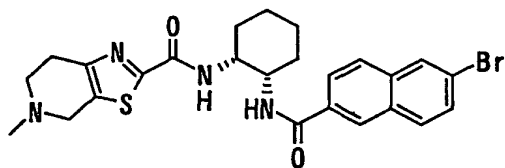
(±)-cis-N¹- [(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] -N²- [[5-(トリメチルシリルエチニル) インドール-2-イル] カルボニル] -1, 2-シクロヘキサンジアミンを主に含む混合物を無色固体として得た。これをメタノール (6ml) に溶解し、炭酸カリウム (120mg) を加え1時間攪拌した。反応液にジクロロメタン (20ml) および水 (20ml) を加え、分液し、水層をジクロロメタン (2 x 15ml) で抽出した。有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残さを分取用シリカゲル薄層クロマトグラフィー (ジクロロメタン: アセトン: メタノール=10:10:1) を用いて精製し、これを水-メタノール-ジクロロメタンに溶解後濃縮し、標題化合物 (72mg) を淡黄色固体として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.50-2.25 (8H, m), 2.53 (3H, s), 2.85 (2H, br. s), 2.93 (2H, br. s), 3.01 (1H, s), 3.74 (1H, d, J=14.1Hz), 3.77 (1H, d, J=14.1Hz), 4.21 (1H, br. s), 4.45 (1

H, br. s), 6.91 (1H, s), 7.25–7.42 (2H, m), 7.61 (1H, br. s), 7.80–7.97 (2H, m), 9.72 (1H, s).

MS (FAB) m/z : 462 ($M+H$)⁺.

【実施例17】 (±)-cis-N¹-[(6-プロモナフタレン-2-イル)カルボニル]-N²-[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]-1, 2-シクロヘキサンジアミン 塩酸塩



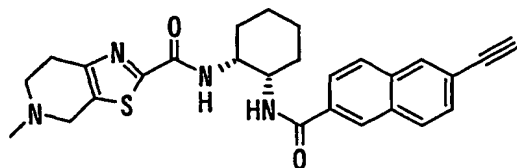
実施例6と同様の方法で、(±)-cis-N-[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]-1, 2-シクロヘキサンジアミン 塩酸塩と6-プロモナフタレン-2-カルボン酸から標題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.45 (2H, br. s), 1.62 (4H, br. s), 1.96 (2H, br. s), 2.88 (3H, s), 2.93–3.25 (2H, m), 3.40 (1H, br. s), 3.64 (1H, br. s), 4.25 (2H, br. s), 4.41 (1H, br. s), 4.66 (1H, br. s), 7.72 (1H, br. s), 7.90 (1H, br. s), 7.99 (2H, br. s), 8.20–8.55 (4H, m), 11.46 (1H, br. s).

MS (ESI) m/z : 526 (M^+ , Br⁷⁹), 528 (M^+ , Br⁸¹).

【実施例18】 (±)-cis-N¹-[(6-エチルナフタレン-2-イル)カルボニル]-N²-[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチア

ゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] -1, 2-シクロヘキサ
ンジアミン

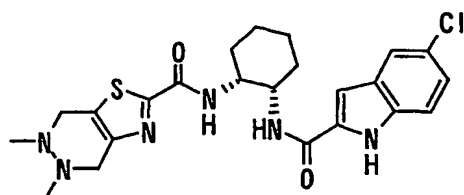


実施例 16 と同様の方法で、(±)-cis-N¹-[(6-ブロモナフタレン-2-イル) カルボニル]-N²-[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル]-1, 2-シクロヘキサジアミンから標題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.53-1.68 (3H, m), 1.72 (1H, br. s), 1.80 (1H, br. s), 1.93 (2H, br. s), 2.17 (1H, br. s), 2.59 (3H, s), 2.94 (2H, br. s), 2.96-3.04 (2H, m), 3.19 (1H, s), 3.78-3.90 (2H, m), 4.27 (1H, br. s), 4.48 (1H, d, J=3.7 Hz), 7.55 (1H, dd, J=8.4, 1.3 Hz), 7.62 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.71 (1H, d, J=5.9 Hz), 7.83 (1H, d, J=8.5 Hz), 7.87 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.89 (1H, dd, J=8.5, 1.7 Hz), 8.02 (1H, s), 8.31 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 473 (M+H)⁺.

【実施例 19】 (±)-cis-N¹-[(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル]-N²-[(5, 6-ジメチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [4, 5-d] ピリダジン-2-イル) カルボニル]-1, 2-シクロヘキサジアミン 塩酸塩

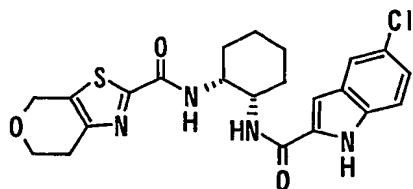


実施例 2 と同様の方法で、(±)-cis-N-[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]-1,2-シクロヘキサンジアミンと 5,6-ジメチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[4,5-d]ピリダジン-2-カルボン酸 リチウム塩から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.35-1.50 (2H, m), 1.50-1.75 (4H, m), 1.80-2.10 (2H, m), 2.70 (3H, br. s), 2.79 (3H, br. s), 4.10-4.70 (6H, m), 7.10-7.27 (2H, m), 7.41 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.70 (1H, s), 8.12 (1H, d, $J=6.8\text{ Hz}$), 8.47 (1H, d, $J=7.6\text{ Hz}$), 11.85 (1H, s).

MS (FAB) m/z : 487 ($M+H$) $^+$.

[実施例 20] (±)-cis-N¹-[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]-N²-[(6,7-ジヒドロ-4H-ピラノ[4,3-d]チアゾール-2-イル)カルボニル]-1,2-シクロヘキサンジアミン

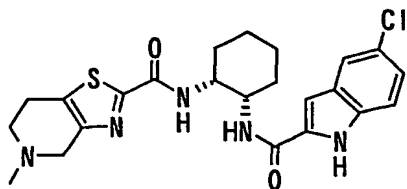


実施例 2 と同様の方法で、(±)-cis-N-[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]-1,2-シクロヘキサンジアミン 塩酸塩と 6,7-ジヒドロ-4H-ピラノ[4,3-d]チアゾール-2-カルボン酸 リチウム塩から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.36–1.72 (6H, m), 1.90–2.10 (2H, m), 2.80–2.87 (2H, m), 3.93 (2H, t, $J=5.6\text{ Hz}$), 4.20–4.32 (2H, m), 4.81 (2H, s), 7.12 (1H, s), 7.15 (1H, dd, $J=8.8, 2.0\text{ Hz}$), 7.41 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.67 (1H, d, $J=1.7\text{ Hz}$), 8.11 (1H, d, $J=6.6\text{ Hz}$), 8.36 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 11.78 (1H, s).

MS (FAB) m/z : 459 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【実施例21】 (±)-cis-N¹-[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]-N²-[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[4, 5-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]-1, 2-シクロヘキサンジアミン 塩酸塩



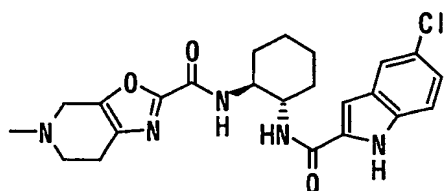
実施例2と同様の方法で、(±)-cis-N-[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]-1, 2-シクロヘキサンジアミン 塩酸塩と5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[4, 5-c]ピリジン-2-カルボン酸 リチウム塩から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.32–1.74 (6H, m), 1.82–2.10 (2H, m), 2.92 (3H, s), 3.12–3.50 (3H, m), 3.69 (1H, br. s), 4.13–4.39 (3H, m), 4.51 (1H, br. s), 7.10–7.19 (2H, m), 7.41 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.68 (1H, s), 8.10 (1H, br. s), 8.40 (1H, br. s), 11.41 (1H, br. s), 11.8

7 (1H, s).

MS (FAB) m/z : 472 (M+H)⁺.

【実施例22】 (±)-trans-N¹-[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]-N²-[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロオキサゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]-1, 2-シクロヘキサンジアミン 塩酸塩



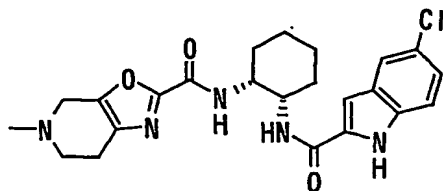
実施例2と同様の方法で、(±)-trans-N-[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]-1, 2-シクロヘキサンジアミン 塩酸塩と5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロオキサゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボン酸 リチウム塩から標題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.23-1.39 (2H, m), 1.40-1.81 (4H, m), 1.82-1.98 (2H, m), 2.60-3.00 (5H, m), 3.20-3.70 (2H, m), 3.87-3.96 (1H, m), 3.98-4.10 (1H, m), 4.12-4.70 (2H, m), 7.04 (1H, d, J=1.5Hz), 7.12 (1H, dd, J=8.8, 2.0Hz), 7.38 (1H, d, J=8.8Hz), 7.65 (1H, d, J=2.0Hz), 8.33 (1H, d, J=8.6Hz), 8.72 (1H, d, J=8.6Hz), 11.61 (1H, br. s), 11.72 (1H, s).

MS (FAB) m/z : 456 (M+H)⁺.

【実施例23】 (±)-cis-N¹-[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]-N²-[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロオキサゾ

ロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] -1, 2-シクロヘキサ
ジアミン 塩酸塩

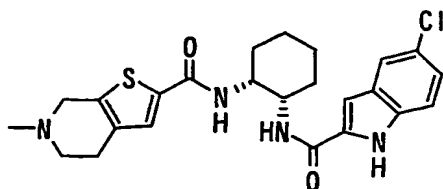


実施例2と同様の方法で、(±)-cis-N-[(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] -1, 2-シクロヘキサジアミン 塩酸塩と5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロオキサゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボン酸 リチウム塩から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.33-1.72 (6H, m), 1.86-2.06 (2H, m), 2.70-3.05 (5H, m), 3.30-3.77 (2H, m), 4.17-4.32 (2H, m), 4.33-4.70 (2H, m), 7.12-7.20 (2H, m), 7.41 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.68 (1H, s), 8.08 (1H, d, $J=6.9$ Hz), 8.54 (1H, br. s), 11.61 (1H, br. s), 11.85 (1H, s).

MS (FAB) m/z : 456 ($M+H$) $^+$.

[実施例24] (±)-cis-N¹-[(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] -N²-[(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [2, 3-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] -1, 2-シクロヘキサジアミン 塩酸塩

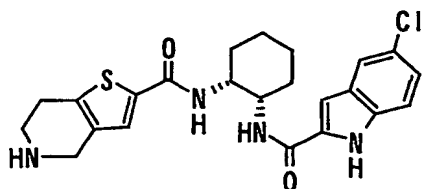


実施例2と同様の方法で、(±)-cis-N-[(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] -1, 2-シクロヘキサンジアミン 塩酸塩と6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボン酸 リチウム塩から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.41 (2H, br. s), 1.51-1.74 (4H, m), 1.99 (2H, br. s), 2.85-3.10 (5H, m), 3.25-3.50 (1H, m), 3.60 (1H, br. s), 4.10-4.37 (3H, m), 4.53-4.67 (1H, m), 7.15 (1H, dd, $J=8.6, 2.0\text{ Hz}$), 7.23 (1H, s), 7.41 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.65 (1H, s), 7.80 (1H, s), 8.10-8.30 (2H, m), 10.84 (1H, br. s), 11.90 (1H, s).

MS (FAB) m/z : 471 ($M+H$) $^+$.

[実施例25] (±)-cis-N¹-[(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] -N²-[(4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] -1, 2-シクロヘキサンジアミン 塩酸塩



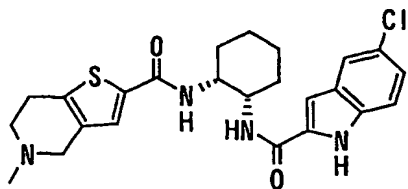
実施例2と同様の方法で、(±)-cis-N-[(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] -1, 2-シクロヘキサンジアミン 塩酸塩 (164 mg)、5-tert-ブトキシカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2-c] ピリジン-2-カルボン酸 (WO 94/21599) (140 mg) および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物 (76 mg) をN, N-ジメチルホルムアミド (20 ml) に溶解し、1-(3-ジメチルア

ミノプロピル) - 3-エチルカルボジイミド 塩酸塩 (192mg) を縮合剤として反応させた後、塩酸で処理して脱保護し、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.42 (2H, br. s), 1.56–1.76 (4H, m), 1.98–2.11 (2H, m), 3.04 (2H, br. s), 3.32–3.45 (2H, m), 4.15 (3H, br. s), 4.26 (1H, br. s), 7.14 (1H, dd, $J=8.8$, 2.0 Hz), 7.23 (1H, s), 7.41 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.62 (1H, s), 7.77 (1H, s), 8.18–8.30 (2H, m), 9.42 (2H, br. s), 11.92 (1H, s).

MS (FAB) m/z : 457 ($M+H$) $^+$.

[実施例26] (±)-cis- N^1 -[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]- N^2 -[(4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]-1, 2-シクロヘキサンジアミン 塩酸塩



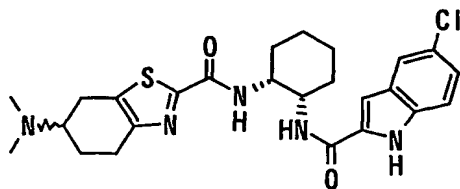
(±)-cis- N^1 -[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]- N^2 -[(4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]-1, 2-シクロヘキサンジアミン 塩酸塩 (171mg) をジクロロメタン (10ml) に懸濁し、トリエチルアミン (0.104ml) を加え室温で10分攪拌した。反応液に酢酸 (0.059ml) を加えた後、35%ホルムアルデヒド水溶液 (0.070ml)、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (118mg) を加え室温で30分攪拌した。反応液に1規定水酸化ナトリウム水溶液 (3ml) を加えた後水を加え分液操作をおこなった。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン：メタノール＝50：3）により精製し、無色泡状物質を得た。これを1規定塩酸に懸濁した後懸濁液を減圧下濃縮し、標題化合物（85mg）を無色泡状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.40 (2H, br. s), 1.50–1.71 (4H, m), 1.97–2.05 (2H, m), 2.87 (3H, s), 2.98–3.20 (1H, m), 3.30–3.38 (2H, m), 3.54–3.70 (1H, m), 4.05–4.42 (4H, m), 7.14 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.23 (1H, s), 7.40 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.63 (1H, s), 7.77 (1H, s), 8.17–8.27 (2H, m), 10.83 (1H, br. s), 11.92 (1H, s).

MS (FAB) m/z : 471 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[実施例27] *cis*- N^1 -[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]- N^2 -[[5-(N , N -ジメチルアミノ)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ[d]チアゾール-2-イル]カルボニル]-1, 2-シクロヘキサンジアミン 塩酸塩



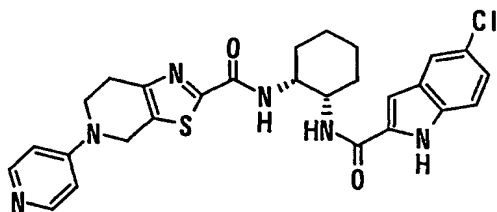
実施例2と同様の方法で、(±)-*cis*- N -[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]-1, 2-シクロヘキサンジアミン 塩酸塩と[5-(N , N -ジメチルアミノ)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ[d]チアゾール]-2-カルボン酸 リチウム塩から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.44 (2H, br. s), 1.52–

1. 68 (4H, m), 1. 87-2. 08 (3H, m), 2. 30-2. 40 (1H, m), 2. 65-2. 75 (1H, m), 2. 77 (6H, s), 2. 95-3. 17 (2H, m), 3. 30-3. 70 (2H, m), 4. 15-4. 30 (2H, m), 7. 10-7. 20 (2H, m), 7. 41 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7. 69 (1H, s), 8. 11 (1H, d, $J=5.1\text{ Hz}$), 8. 34 (1H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 10. 95 (1H, br. s), 11. 83 (1H, s).

MS (FAB) m/z : 500 ($M+H$)⁺.

[実施例 28] (±)-cis-N¹-[(6-クロロインドール-2-イル)カルボニル]-N²-[[5-(4-ピリジル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル]カルボニル]-1, 2-シクロヘキサンジアミン 塩酸塩



5-(4-ピリジル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン (204mg) のテトラヒドロフラン (3ml) 溶液にn-ブチルリチウム (1.60規定ヘキサン溶液, 0.704ml) を-78℃にて滴下後、0℃で30分間攪拌した。再び-78℃に冷却後、炭酸ガスを吹き込みながら、20分間で室温まで昇温し、反応液を減圧下濃縮した。得られた残さのN, N-ジメチルホルムアミド (6ml) 溶液に、(±)-cis-N-[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]-1, 2-シクロヘキサンジアミン

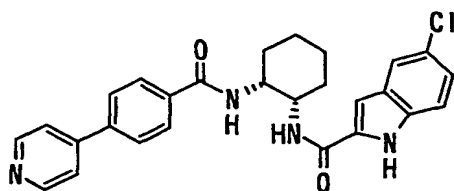
塩酸塩 (400mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物 (254mg)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩 (360mg)、およびジイソプロピルアミン (0.491ml) を室温に

て加えた。3日間攪拌後、反応混液を減圧下濃縮し、残さにジクロロメタン（30ml）、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（100ml）、および水（100ml）を加え、分液後、水層をジクロロメタン（4×15ml）で抽出した。有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン：メタノール＝20：1→10：1）を用いて精製し、これを、1規定塩酸水溶液－メタノール－ジクロロメタンに溶解後濃縮し、標題化合物（245mg）を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.42 (2H, br. s), 1.60 (4H, br. s), 1.84–1.94 (1H, m), 1.94–2.08 (1H, m), 2.97 (2H, br. s), 3.97–4.13 (2H, m), 4.19 (1H, br. s), 4.27 (1H, br. s), 5.03 (2H, s), 7.13 (1H, br. s), 7.16 (1H, dd, $J=8.2, 2.0\text{Hz}$), 7.32 (2H, br. s), 7.40 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.68 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 8.15 (1H, br, $J=7.3\text{Hz}$), 8.31 (2H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 8.39 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 11.90 (1H, s), 14.03 (1H, br. s).

MS (ESI) m/z : 535 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[実施例29] (±)-cis- N^1 -[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]- N^2 -[4-(4-ピリジル)ベンゾイル]-1,2-シクロヘキサンジアミン 塩酸塩

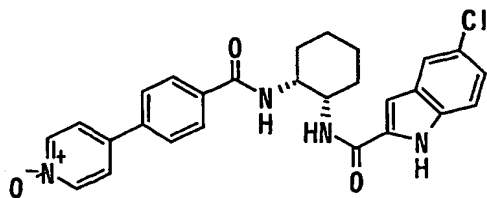


実施例 2 と同様の方法で、(±)-cis-N-[(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] -1, 2-シクロヘキサンジアミン 塩酸塩と 4-(4-ピリジル) 安息香酸 塩酸塩から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.40-1.52 (2H, m), 1.60-1.80 (4H, m), 1.96-2.10 (2H, m), 4.24-4.39 (2H, m), 7.15 (1H, dd, $J=8.8, 2.0\text{ Hz}$), 7.21 (1H, s), 7.40 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.64 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$), 8.06 (4H, s), 8.18 (1H, $J=7.3\text{ Hz}$), 8.34-8.42 (3H, m), 8.94 (2H, d, $J=6.9\text{ Hz}$), 11.91 (1H, s).

MS (FAB) m/z : 473 ($M+H$) $^+$.

[実施例 30] (±)-4-[4-[N-[cis-2-[(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] アミノ] シクロヘキシル] カルバモイル] フェニル] ピリジン N-オキシド



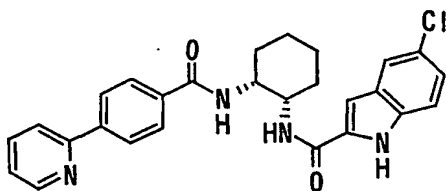
実施例 2 と同様の方法で、(±)-cis-N-[(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] -1, 2-シクロヘキサンジアミン 塩酸塩と 4-[4-カルボキシルフェニル] ピリジン N-オキシドから標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.40-1.52 (2H, m), 1.60-1.80 (4H, m), 1.88-2.00 (2H, m), 4.21-4.36 (2H, m), 7.12-7.18 (2H, m), 7.41 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.66 (1H, s), 7.80-7.87 (4H, m), 7.91 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 8.01 (1H, d, $J=7.6\text{ Hz}$).

z), 8.09 (1H, d, J=7.3 Hz), 8.27 (2H, d, J=6.6 Hz), 11.79 (1H, s).

MS (FAB) m/z : 489 (M+H)⁺.

[実施例31] (±)-cis-N¹-[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]-N²-[4-(2-ピリジル)ベンゾイル]-1,2-シクロヘキサンジアミン 塩酸塩

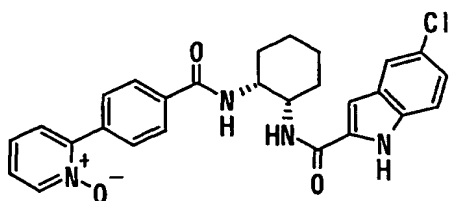


実施例2と同様の方法で、(±)-cis-N-[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]-1,2-シクロヘキサンジアミン塩酸塩と4-(2-ピリジル)安息香酸(特開2000-119253)から標題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.39-1.51 (2H, m), 1.60-1.80 (4H, m), 1.89-2.00 (2H, m), 4.24-4.38 (2H, m), 7.12-7.16 (2H, m), 7.36-7.39 (1H, m), 7.42 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.66 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.87-7.90 (1H, m), 7.92 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.98-8.11 (3H, m), 8.15 (2H, d, J=8.3 Hz), 8.69 (1H, d, J=4.6 Hz), 11.80 (1H, s).

MS (FAB) m/z : 473 (M+H)⁺.

[実施例32] (±)-2-[4-[N-[cis-2-[[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ]シクロヘキシル]カルバモイル]フェニル]ピリジン N-オキシド

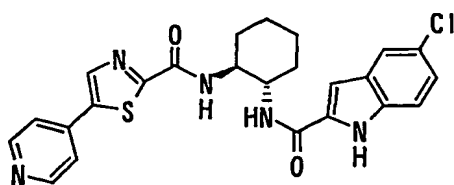


実施例 2 と同様の方法で、(±)-cis-N-[(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] -1, 2-シクロヘキサンジアミン 塩酸塩と 2-[4-カルボキシシルフェニル] ピリジン N-オキシドから標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.39-1.51 (2H, m), 1.60-1.79 (4H, m), 1.89-2.00 (2H, m), 4.23-4.37 (2H, m), 7.12-7.17 (2H, m), 7.39-7.43 (3H, m), 7.61-7.64 (1H, m), 7.67 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 7.89 (4H, s), 8.00-8.06 (1H, m), 8.08-8.02 (1H, m), 8.32-8.35 (1H, m), 11.79 (1H, s).

MS (FAB) m/z : 489 ($M+H$) $^+$.

[実施例 33] (±)-trans-N¹-[(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] -N²-[[5-(4-ピリジル) チアゾール-2-イル] カルボニル] -1, 2-シクロヘキサンジアミン 塩酸塩



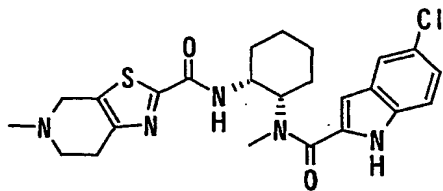
実施例 2 と同様の方法で、(±)-trans-N-[(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] -1, 2-シクロヘキサンジアミンと 5-(4-ピリジル) チアゾール-2-カルボン酸 リチウム塩から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.44 (2H, br. s), 1.65

(4H, br. s), 1.85–2.06 (2H, m), 4.23 (1H, br. s), 4.30 (1H, br. s), 7.14–7.23 (2H, m), 7.41 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.69 (1H, s), 8.04–8.13 (2H, m), 8.13 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.59 (1H, d, $J=8.0\text{ Hz}$), 8.75–8.87 (3H, m), 11.83 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 480 ($M+H$)⁺.

[実施例34] (±)-cis-N¹-[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]-N¹-メチル-N²-[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]-1, 2-シクロヘキサンジアミン 塩酸塩

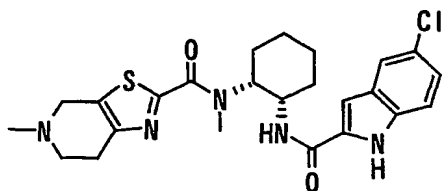


実施例2と同様の方法で、(±)-cis-N¹-[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]-N¹-メチル-1, 2-シクロヘキサンジアミンと5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボン酸 リチウム塩から標題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.42–1.90 (7H, m), 2.23–2.32 (1H, m), 2.90 (3H, s), 3.11 (3H, br. s), 3.19 (2H, br. s), 3.45–3.67 (2H, br. m), 4.41–4.72 (4H, m), 6.76 (1H, s), 7.17 (1H, d, $J=8.8, 2.0\text{ Hz}$), 7.43 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.64 (1H, br. s), 8.52 (1H, br. $J=8.5\text{ Hz}$), 11.46 (1H, br. s), 11.71 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 500 (M+H)⁺.

[実施例35] (±)-cis-N¹-[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]-N²-メチル-N²-[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]-1, 2-シクロヘキサンジアミン 塩酸塩



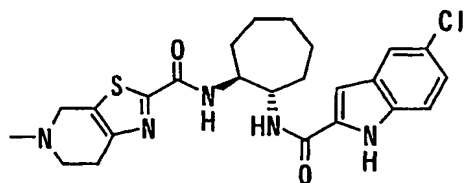
(±)-cis-N¹-(tert-ブトキシカルボニル)-N²-メチル-N²-[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]-1, 2-シクロヘキサンジアミン (324 mg) に飽和塩酸エタノール溶液 (5 ml) を加え、室温で30分攪拌し、溶媒を減圧下留去した。残さをN, N-ジメチルホルムアミド (5 ml) に溶解し、トリエチルアミン (1 ml)、5-クロロインドール-2-カルボン酸 (279 mg)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩 (458 mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物 (108 mg) を加え、室温で7日攪拌した。溶媒をポンプで減圧下に留去し、残渣にジクロロメタン、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて分液した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去した。残さをシリカゲルを担体とするフラッシュカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン: メタノール= 93:7) で精製し、淡黄色固体 (176 mg) を得た。これをメタノール (5 ml) に溶解し、1規定塩酸エタノール溶液 (362 μl) を加えた後、溶媒を減圧下濃縮し、残さに酢酸エチルを加えて生じた沈殿を濾取し、標題化合物 (164 mg) を淡黄色固体として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.43-1.90 (7H, m), 2.2

6-2. 31 (1H, m), 2. 90 (3H, s), 3. 11-3. 19 (5H, m), 3. 48-3. 68 (2H, m), 4. 42-4. 72 (4H, m), 6. 76 (1H, d, $J=1.5$ Hz), 7. 17 (1H, dd, $J=8.8, 2.1$ Hz), 7. 43 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7. 64 (1H, br. s), 8. 52 (1H, br, $J=7.6$ Hz), 11. 45 (1H, br. s), 11. 71 (1H, br. s).

MS (ESI) m/z : 486 ($M+H$)⁺.

[実施例36] (±)-trans-N¹-[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]-N²-(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル-1, 2-シクロヘプタンジアミン 塩酸塩



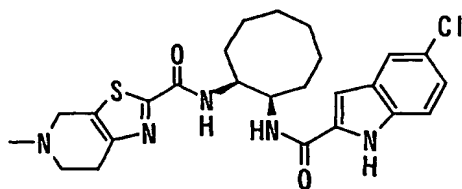
実施例2と同様の方法で、(±)-trans-N-[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]-1, 2-シクロペンタンジアミンと5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボン酸 リチウム塩から標題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1. 51-1. 55 (4H, m), 1. 75-1. 80 (6H, m), 2. 88 (3H, s), 3. 12 (1H, br. s), 3. 35-3. 63 (4H, m), 4. 10-4. 13 (1H, m), 4. 29-4. 61 (2H, m), 7. 06 (1H, s), 7. 14 (1H, d, $J=8.8, 2.0$ Hz), 7. 39 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7. 67 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 8. 46 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 8. 77 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 11. 21-11. 35 (1H,

m), 11.71 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 486 (M+H)⁺.

[実施例37] (±)-cis-N¹-[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]-N²-[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]-1, 2-シクロオクタンジアミン 塩酸塩

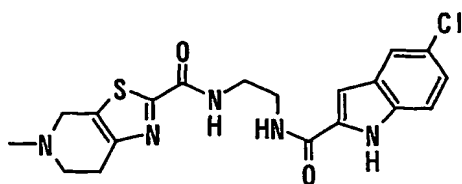


実施例2と同様の方法で、(±)-cis-N-[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]-1, 2-シクロオクタンジアミンと5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボン酸 リチウム塩から標題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.61-2.06 (12H, m), 2.90 (3H, s), 3.08-3.17 (2H, m), 3.43-3.45 (1H, m), 3.67 (1H, br. s), 4.43 (3H, br. s), 4.67 (1H, br. s), 7.16-7.18 (2H, m), 7.42 (1H, d, J=8.8Hz), 7.70 (1H, s), 8.24 (1H, br. s), 8.58 (1H, d, J=8.3Hz), 11.43, 11.63 (1H, each br. s), 11.80 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 500 (M+H)⁺.

[実施例38] N¹-[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]-N²-[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]-1, 2-エチレンジアミン 塩酸塩

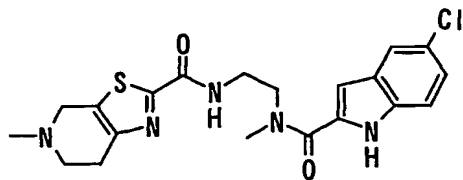


実施例 35 と同様の方法で、 N^1 -(tert-ブトキシカルボニル)- N^2 -[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]-1, 2-エチレンジアミンから標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.91 (3H, s), 3.17 (2H, br. s), 3.47 (4H, br. s), 3.56 (2H, br. s), 4.53 (2H, br. s), 7.08 (1H, d, $J=1.7\text{ Hz}$), 7.17 (1H, dd, $J=8.8, 2.0\text{ Hz}$), 7.42 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.69 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$), 8.69 (1H, br. s), 9.00 (1H, br. s), 11.62 (1H, br. s), 11.79 (1H, br. s).

MS (FAB) m/z : 418 ($M+H$) $^+$.

[実施例 39] N^1 -(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル)- N^2 -1-メチル- N^2 -(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]-1, 2-エチレンジアミン塩酸塩



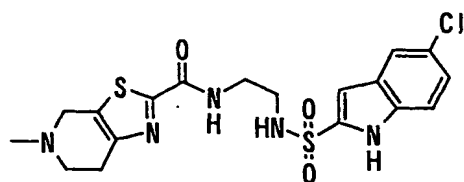
実施例 2 と同様の方法で、 N^1 -メチル- N^2 -(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル)-

ル] -1, 2-エチレンジアミンと5-クロロインドール-2-カルボン酸から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.91 (3H, s), 3.15-3.73 (11H, m), 4.46-4.61 (2H, m), 6.86 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 7.18 (1H, dd, $J=8.8, 2.0\text{Hz}$), 7.41 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.65 (1H, br. s), 9.06 (1H, t, $J=5.7\text{Hz}$), 11.48 (1H, br. s), 11.72 (1H, br. s).

MS (ESI) m/z : 432 ($M+H$) $^+$.

[実施例40] N^1 -[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]- N^2 -[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]-1, 2-エチレンジアミン塩酸塩



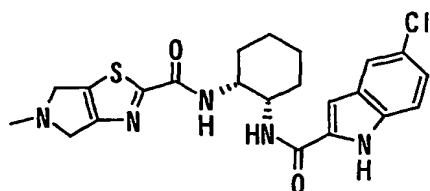
実施例35と同様の方法で、 N^1 -[(5-クロロ-1-フェニルスルホニルインドール-2-イル)スルホニル]- N^2 -(tert-ブトキシカルボニル)-1, 2-エチレンジアミンのtert-ブトキシカルボニル基を除去したのち、5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボン酸 リチウム塩と反応させて、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.92 (3H, m), 3.06-3.12 (4H, m), 3.31-3.37 (2H, m), 3.44-3.74 (2H, m), 4.38-4.75 (2H, m), 6.92 (1H, , d, $J=1.2\text{Hz}$), 7.27 (1H, dd, $J=8.8, 1.7\text{Hz}$), 7.43 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.70 (1H, d, $J=1.7\text{Hz}$), 7.90

(1H, t, J=5.8 Hz), 8.81 (1H, t, J=5.8 Hz), 11.25 (1H, br. s), 12.14 (1H, br. s).

MS (FAB) m/z : 454 (M+H)⁺.

[実施例41] (±)-cis-N¹-[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]-N²-[(5-メチル-4,6-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-d]チアゾール-2-イル)カルボニル]-1,2-シクロヘキサンジアミン 塩酸塩



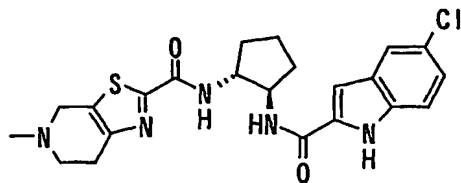
アルゴン雰囲気下、5-メチル-4,6-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-d]チアゾール(155mg)をテトラヒドロフラン(7ml)に溶解して-78℃まで冷却し、tert-ブチルリチウム(1.54規定ペンタン溶液, 0.792ml)を滴下した。この反応液を氷冷下1時間攪拌し、再び-78℃まで冷却して炭酸ガスを20分間吹き込んだ後、室温まで昇温した。反応液を減圧下濃縮し、粗製の5-メチル-4,6-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-d]チアゾール-2-カルボン酸リチウム塩を得た。これをN,N-ジメチルホルムアミド(20ml)に溶解し、(±)-cis-N-[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]-1,2-シクロヘキサンジアミン 塩酸塩(364mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物(150mg)及び1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩(426mg)を加えた。室温で一晩攪拌後、溶液を濃縮し反応混液にジクロロメタンおよび飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え分液した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(メタノール:ジクロロメタン=7:93)を用いて精製した。一規

定塩酸エタノール溶液および酢酸エチルを加えて析出する粉末を濾取し、標題化合物 (343mg) を無色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.35–1.53 (2H, m), 1.64 (4H, br. s), 1.82–2.05 (2H, m), 3.03 (3H, br. s), 4.15–5.00 (6H, m), 7.15 (1H, d, $J=1.9$ Hz), 7.18 (1H, dd, $J=8.7, 1.9$ Hz), 7.42 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 7.71 (1H, d, $J=1.9$ Hz), 8.11 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 8.46 (1H, d, $J=7.1$ Hz), 11.85 (1H, br. s), 12.26 (1H, br. s).

MS (FAB) m/z : 458 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【実施例 4 2】 (1R, 2R) -N¹- [(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル] -N²- [(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル)カルボニル] -1, 2-シクロペンタンジアミン 塩酸塩

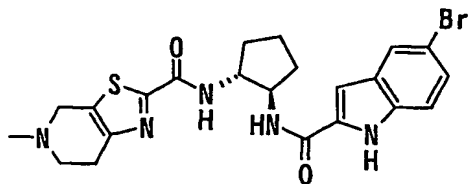


実施例 6 と同様にして、(1R, 2R) -N- [(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル)カルボニル] -1, 2-シクロペンタンジアミン 塩酸塩から標題化合物を得た。絶対構造は X 線解析により決定した。

MS (ESI) m/z : 458 (M+H)⁺.

[α]_D -181.59° (C=1.02, ジメチルスルホキシド) .

【実施例 4 3】 (±) -trans-N¹- [(5-プロモインドール-2-イル)カルボニル] -N²- [(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル)カルボニル] -1, 2-シクロペンタンジアミン 塩酸塩

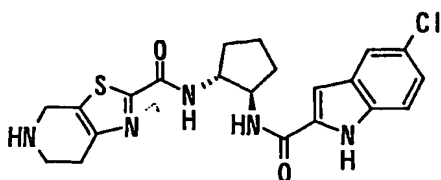


実施例 6 と同様の方法で、(±) -trans-N- [(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル)カルボニル] -1, 2-シクロペンタンジアミン 塩酸塩および 5-プロモインドール-2-カルボン酸から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.65–1.76 (4H, m), 2.00–2.03 (2H, m), 2.91 (3H, s), 3.13–3.19 (2H, br. s), 3.47 (1H, br. s), 3.68 (1H, br. s), 4.30–4.67 (4H, m), 7.11 (1H, d, $J=1.5\text{Hz}$), 7.27 (1H, dd, $J=8.8, 2.0\text{Hz}$), 7.35 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.84 (1H, d, $J=1.5\text{Hz}$), 8.56 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 8.93 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 11.44 (1H, br. s), 11.78 (1H, br. s).

MS (ESI) m/z : 502 ($M+H$) $^+$.

[実施例44] (±)-trans- N^1 -[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]- N^2 -[(4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]-1, 2-シクロペンタンジアミン塩酸塩



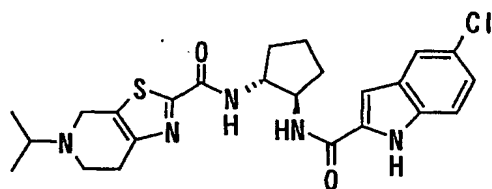
実施例2と同様にして (±)-trans- N -[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]-1, 2-シクロペンタンジアミンと5-tert-ブトキシカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボン酸 リチウム塩との反応で得られた生成物を脱保護処理して標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.60–1.82 (4H, m), 1.91–2.15 (2H, m), 3.08 (2H, s), 3.37–3.49 (2H, m), 4.28–4.56 (4H, m), 7.13 (1H, s), 7.15 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.40 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.

6.9 (1H, s), 8.61 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 8.88 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 10.05 (2H, br. s), 11.82 (1H, s).

MS (FAB) m/z : 444 ($M+H$)⁺.

[実施例45] (±)-trans-N¹-[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]-N²-[(5-イソプロピル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]-1,2-シクロペンタンジアミン 塩酸塩



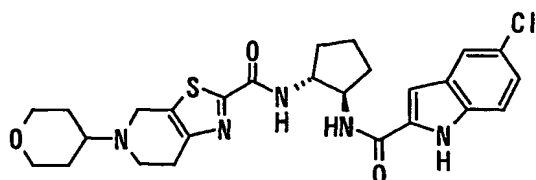
(±)-trans-N¹-[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]-N²-[(4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]-1,2-シクロペンタンジアミン 塩酸塩 (30 mg) をジクロロメタン (20 ml) に懸濁しトリエチルアミン (260 μ l) を加え室温で15分攪拌した。反応液に酢酸 (179 μ l)、アセトン (920 μ l) を加え室温で2分攪拌した。反応液にトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (796 mg) を加え、室温で5時間攪拌した。反応液に1規定水酸化ナトリウム水溶液 (10 ml) を加え分液操作をおこなった。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥したのち、溶媒を減圧下留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン:メタノール=100:3) により精製し、無色泡状物質を得た。これをジクロロメタンに溶解し1規定塩酸エタノール溶液 (1 ml) を加えた。溶液を減圧下濃縮し標題化合物 (205 mg) を淡黄色泡状物質として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.27-1.39 (6H, m), 1.5

8-1. 80 (4H, m), 1. 95-2. 10 (2H, m), 3. 00-3. 12 (1H, m), 3. 25-3. 45 (2H, m), 3. 59-3. 77 (2H, m), 4. 25-4. 39 (1H, m), 4. 40-4. 55 (2H, m), 4. 57-4. 65 (1H, m), 7. 10 (1H, s), 7. 14 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7. 38 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7. 68 (1H, s), 8. 56 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8. 90 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 11. 39 (1H, br. s), 11. 76 (0. 5H, s), 11. 80 (0. 5H, s).

MS (FAB) m/z : 486 ($M+H$)⁺.

[実施例46] (±)-trans- N^1 -[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]- N^2 -[[5-(2, 3, 5, 6-テトラヒドロ-4H-ピラン-4-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]-1, 2-シクロペンタンジアミン 塩酸塩



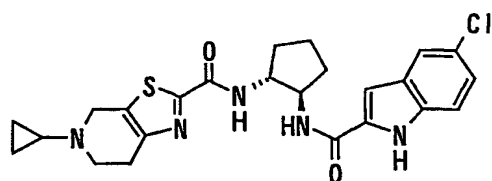
実施例45におけるアセトンの代わりにテトラヒドロ-4H-ピラン-4-オンを用いて、(±)-trans- N^1 -[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]- N^2 -[(4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]-1, 2-シクロペンタンジアミン 塩酸塩から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1. 60-2. 20 (10H, m), 3. 08-3. 18 (1H, m), 3. 21-3. 70 (5H, m), 3. 72-3. 91 (1H, m), 3. 93-4. 04 (2H, m), 4. 27-4. 42 (1H, m), 4. 45-4. 60 (2H, m), 4. 62-4. 77 (1H,

m), 7.12 (1H, s), 7.15 (1H, dd, $J=8.8, 2.0$ Hz), 7.39 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.69 (1H, d, $J=1.7$ Hz), 8.56 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 8.91 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 11.77 (1H, s), 11.79 (1H, s).

MS (FAB) m/z : 528 ($M+H$)⁺.

[実施例47] (±)-trans-N¹-[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]-N²-[(5-シクロプロピル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]-1,2-シクロペンタンジアミン 塩酸塩

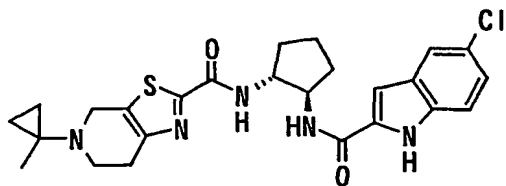


(±)-trans-N¹-[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]-N²-[(4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]-1,2-シクロペンタンジアミン 塩酸塩 (82.8 mg) のメタノール溶液 (30 ml) に酢酸 (0.1 ml)、モレキュラーシーブ 4A パウダー (1 g)、[(1-エトキシシクロプロピル)オキシ]トリメチルシラン (0.173 ml)、次いでシアノ水素化ホウ素ナトリウム (43.2 mg) を加え、18時間30分間加熱還流した。放冷後、反応液をろ過し、ろ液を減圧下濃縮した。残さを酢酸エチルに溶かし、2規定水酸化ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール: ジクロロメタン=3:97) により精製し淡黄色アモルファス (52 mg) を得た。これにエタノールと塩酸の混液を加え、メタノール-ジクロロメタンを用いて固化させ、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 0.86 (2H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 1.16–1.23 (3H, m), 1.62–1.76 (4H, m), 2.01–2.04 (2H, m), 3.00 (1H, br), 3.19 (2H, br), 3.68 (2H, br), 4.30–4.34 (1H, m), 4.47–4.51 (1H, m), 4.64 (1H, br), 7.10 (1H, d, $J=1.4\text{Hz}$), 7.14 (1H, dd, $J=8.7, 2.1\text{Hz}$), 7.39 (1H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.67 (1H, d, $J=1.9\text{Hz}$), 8.53 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 8.89 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 11.74 (1H, s).

MS (FAB) m/z : 484 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【実施例48】 (±)-trans- N^1 -[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]- N^2 -[[5-(1-メチルシクロプロピル)-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル]カルボニル]-1,2-シクロペンタンジアミン 塩酸塩



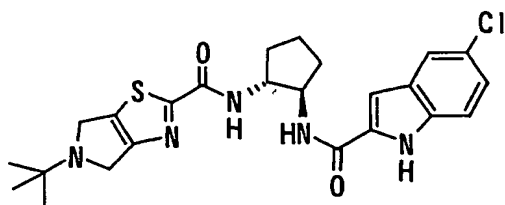
実施例2と同様の方法で、(±)-trans- N -[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]-1,2-シクロペンタンジアミン 塩酸塩と5-(1-メチルシクロプロピル)-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-カルボン酸 リチウム塩から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 0.81 (2H, br. s), 1.20–1.55 (5H, br), 1.55–1.80 (4H, m), 1.95–2.12 (2H, m), 3.05–3.40 (2H, br), 3.60–3.80 (2H, br), 4.25–4.80 (4H, m), 7.10 (1H, s), 7.1

6 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.39 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$),
 7.69 (1H, s), 8.53 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 8.85–
 8.95 (1H, m), 10.60–10.90 (1H, br), 11.73
 (1H, br. s).

MS (FAB) m/z : 498 ($M+H$)⁺.

[実施例49] (±)-trans-N¹-[[5-(tert-ブチル)-
 4,6-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-d]チアゾール-2-イル]カルボ
 ニル]-N²-[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]-1,2-
 シクロペンタンジアミン 塩酸塩



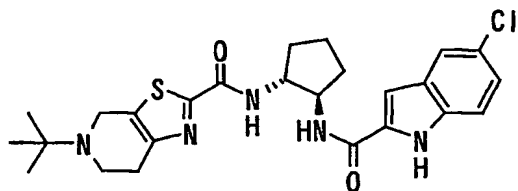
実施例2と同様の方法で、(±)-trans-N-[(5-クロロインド
 ール-2-イル)カルボニル]-1,2-シクロペンタンジアミン 塩酸塩と5-
 -(tert-ブチル)-4,6-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-d]チア
 ザール-2-カルボン酸 リチウム塩から標題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.40 (9H, s), 1.60–1.8
 0 (4H, m), 1.95–2.10 (2H, m), 4.25–4.40 (1
 H, m), 4.40–4.55 (2H, m), 4.60–4.85 (3H,
 m), 7.11 (1H, s), 7.16 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.3
 9 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.69 (1H, s), 8.54 (1H,
 d, $J=8.5\text{ Hz}$), 8.95–9.05 (1H, m), 11.70–11.
 80 (1H, m), 12.45–12.65 (1H, m).

MS (FAB) m/z : 486 ($M+H$)⁺.

[実施例50] (±)-trans-N¹-[[5-(tert-ブチル)-

4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル] カルボニル] -N²- [(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] -1, 2-シクロペンタンジアミン 塩酸塩

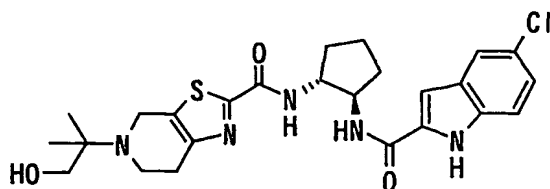


実施例2と同様の方法で、(±)-trans-N-[(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] -1, 2-シクロペンタンジアミン 塩酸塩と5-(tert-ブチル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボン酸 リチウム塩から標題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.43 (9H, s), 1.55-1.85 (4H, m), 1.95-2.10 (2H, m), 3.05-3.40 (3H, m), 3.85-3.95 (1H, m), 4.25-4.40 (1H, m), 4.40-4.55 (2H, m), 4.70-4.85 (1H, m), 7.11 (1H, s), 7.16 (1H, dd, J=8.8, 2.0 Hz), 7.39 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.70 (1H, d, J=2.0 Hz), 8.50-8.58 (1H, m), 8.92 (1H, d, J=8.5 Hz), 10.78 (1H, br. s), 11.73-11.79 (1H, m).

MS (FAB) m/z: 500 (M+H)⁺.

[実施例51] (±)-trans-N¹-[(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] -N²-[[5-(1,1-ジメチル-2-ヒドロキシエチル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル] カルボニル] -1, 2-シクロペンタンジアミン 塩酸塩



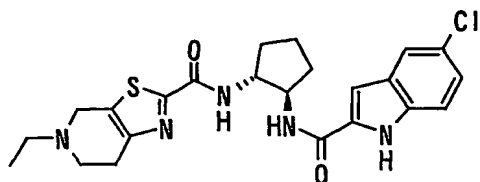
実施例 2 と同様の方法で、(±)-trans-N-[(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] -1, 2-シクロペンタンジアミン 塩酸塩 (393mg) と 5-[2-(tert-ブチルジフェニルシリルオキシ)-1, 1-ジメチルエチル]-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボン酸 リチウム塩 (812mg) との反応で得た (±)-trans-N¹-[[5-[2-(tert-ブチルジフェニルシリルオキシ)-1, 1-ジメチルエチル]-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル] カルボニル] -N²-[(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] -1, 2-シクロペンタンジアミン (757mg) にテトラブチルアンモニウムフルオリドの 1M-テトラヒドロフラン溶液 (5.0ml) を加えて、室温で終夜攪拌した。反応液にジクロロメタンおよび飽和食塩水を加えて、有機層を分離し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残さをシリカゲルクロマトグラフィー (メタノール : ジクロロメタン = 1 : 19) で精製し、黄色粉末を得た。これをジクロロメタンに溶解し、1 規定塩酸-エタノールおよび酢酸エチルを加えて濃縮したのち、酢酸エチルを加えて固化し、標題化合物 (328mg) を無色粉末として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.30 (3H, s), 1.39 (3H, s), 1.55-1.80 (4H, m), 1.95-2.10 (2H, m), 3.05-3.95 (6H, m), 4.75-4.25 (4H, m), 5.80 (1H, br. s), 7.10 (1H, s), 7.16 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.39 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.69 (1H, s), 8.52 (1H, d, J=8.3 Hz), 8.90 (1H, d, J=8.3 Hz),

9.92 (1H, br. s), 11.72 (1H, br. s).

MS (FAB) m/z : 516 (M+H)⁺.

[実施例52] (±)-trans-N¹-[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]-N²-[(5-エチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]-1,2-シクロペンタンジアミン 塩酸塩



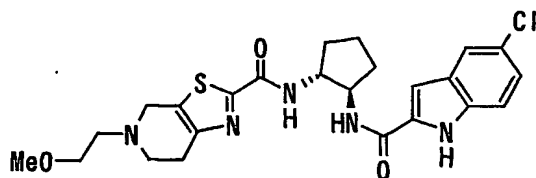
(±)-trans-N¹-[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]-N²-[(4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]-1,2-シクロペンタンジアミン 塩酸塩 (500mg) をN,N-ジメチルホルムアミド(10ml)に溶解し、トリエチルアミン(576 μ l)、よう化エチル(329 μ l)を加えたのち、室温で一晩攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残さに水を加え不溶物をろ取した。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン:メタノール=100:3)により精製し、淡褐色泡状物質を得た。これを1規定塩酸(2ml)に懸濁し、溶液を減圧下濃縮し標題化合物(180mg)を淡黄色泡状物質として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.32 (3H, t, J=7.1Hz), 1.60-1.80 (4H, m), 1.96-2.10 (2H, m), 3.20-3.39 (5H, m), 3.70-3.80 (1H, m), 4.26-4.58 (3H, m), 4.68-4.79 (1H, m), 7.11 (1H, s), 7.15 (1H, dd, J=8.8, 2.0Hz), 7.39 (1H, d, J=8.8Hz), 7.69 (1H, d, J=1.5Hz), 8.55 (1H, d,

$J=8.5\text{ Hz}$), 8.92 (1H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 11.38 (1H, br. s), $11.70-11.80$ (1H, m).

MS (FAB) m/z : 472 ($M+H$)⁺.

[実施例 53] (±)-trans- N^1 -[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]- N^2 -[[5-(2-メトキシエチル)-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル]カルボニル]-1,2-シクロペンタンジアミン 塩酸塩



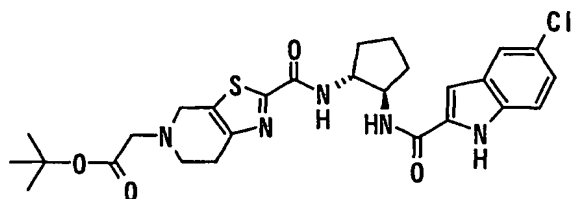
実施例 52 と同様の方法により、(±)-trans- N^1 -[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]- N^2 -[(4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]-1,2-シクロペンタンジアミン 塩酸塩および 2-メトキシエチル プロミドから標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : $1.58-1.80$ (4H, m), $1.96-2.09$ (2H, m), $3.05-3.28$ (2H, m), 3.31 (3H, s), $3.41-3.57$ (3H, m), $3.70-3.85$ (3H, m), $4.26-4.38$ (1H, m), $4.40-4.57$ (2H, m), $4.66-4.80$ (1H, m), 7.10 (1H, s), 7.15 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.38 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.69 (1H, s), 8.56 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 8.93 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 11.20 (1H, br. s), 11.77 (1H, s).

MS (FAB) m/z : 502 ($M+H$)⁺.

[実施例 54] (±)-trans- N^1 -[[5-(tert-ブトキシカル

ボニルメチル) - 4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル] カルボニル] -N²- [(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] -1, 2-シクロペンタンジアミン

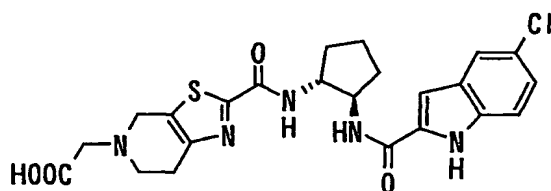


実施例 52 と同様の方法により、(±)-trans-N¹-[(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] -N²-[(4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] -1, 2-シクロペンタンジアミン 塩酸塩およびtert-ブチル プロモアセテートから標題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.47 (9H, s), 1.60-1.95 (4H, m), 2.19-2.28 (1H, m), 2.45-2.55 (1H, m), 2.87-3.07 (4H, m), 3.36 (2H, s), 3.88 (1H, d, J=15.4Hz), 3.97 (1H, d, J=15.4Hz), 4.09-4.18 (1H, m), 4.38-4.49 (1H, m), 6.90 (1H, d, J=2.0Hz), 7.18 (1H, dd, J=8.8, 2.0Hz), 7.31 (1H, d, J=8.8Hz), 7.49 (1H, d, J=7.8Hz), 7.61 (1H, s), 7.71 (1H, d, J=5.6Hz), 9.57 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 558 (M+H)⁺.

[実施例 55] (±)-trans-N¹-[[5-(カルボキシメチル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル] カルボニル] -N²-[(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] -1, 2-シクロペンタンジアミン

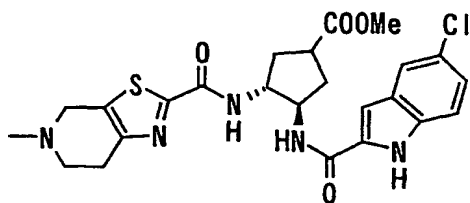


実施例54で得た化合物を(170mg)をジクロロメタン(1ml)に溶解し、トリフルオロ酢酸(5ml)を加え室温で2時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し残さにジエチルエーテルを加え析出した沈殿をろ取し、標題化合物(127mg)を無色泡状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.65–1.80 (4H, m), 2.00–2.12 (2H, m), 3.02–3.10 (2H, m), 3.40–3.55 (2H, m), 3.98–4.08 (2H, m), 4.30–4.59 (4H, m), 7.10 (1H, s), 7.17 (1H, dd, $J=8.6, 2.0$ Hz), 7.39 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 7.69 (1H, s), 8.53 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 8.99 (1H, d, $J=9.0$ Hz), 11.73 (1H, s).

MS (FAB) m/z : 502 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[実施例56] (1R*, 2R*)-N¹-[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]-4-メトキシカルボニル-N²-[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]-1, 2-シクロペンタンジアミン 塩酸塩(立体異性体Aおよび立体異性体B)



(1R*, 2R*)-N-[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]

ル] - 4 - メトキシカルボニル - 1, 2 - シクロペンタンジアミン (立体異性体の混合物) (3.42 g) を N, N - ジメチルホルムアミド (20 ml) に溶解し、5 - メチル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロチアゾロ [5, 4 - c] ピリジン - 2 - カルボン酸 リチウム塩 (3.12 g)、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール 1 水和物 (689 mg)、1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド 塩酸塩 (4.89 g) を加え室温で一晩攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残さに飽和炭酸水素ナトリウム水溶液とジクロロメタンを加え分液し、水層をジクロロメタンで抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残さをシリカゲルを担体とするフラッシュカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン : メタノール = 97 : 3 → 19 : 1) により精製し、立体異性体 A (585 mg) および立体異性体 B (1.31 g) をそれぞれ得た。それぞれの立体異性体をメタノールに溶解し、1 規定塩酸エタノール溶液を加え、溶媒を減圧下留去したのち、残さに酢酸エチルを加えて生じた沈殿をろ取し、標題化合物の立体異性体 A (573 mg) および立体異性体 B (1.26 g) をそれぞれ淡黄色固体として得た。

立体異性体 A の塩酸塩 :

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.91 - 2.02 (2H, m), 2.23 - 2.27 (2H, m), 2.90 (3H, s), 3.06 - 3.14 (3H, m), 3.46 - 3.64 (5H, m), 4.38 - 4.64 (4H, m), 7.10 (1H, d, $J=1.5\text{ Hz}$), 7.16 (1H, dd, $J=8.7, 2.0\text{ Hz}$), 7.39 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.70 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$), 8.64 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 9.02 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 11.41 (1H, br. s), 11.79 (1H, br. s).

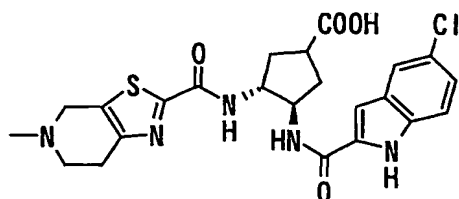
MS (FAB) m/z : 516 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

立体異性体 B の塩酸塩 :

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.91–2.02 (2H, m), 2.19–2.33 (2H, m), 2.90 (3H, s), 3.05–3.17 (3H, m), 3.46–3.68 (5H, m), 4.39–4.64 (4H, m), 7.11 (1H, d, $J=1.5\text{ Hz}$), 7.15 (1H, dd, $J=8.8, 2.0\text{ Hz}$), 7.38 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.70 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$), 8.63 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 9.01 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 11.42 (1H, br. s), 11.78 (1H, br. s).

MS (FAB) m/z : 516 ($M+H$) $^+$.

[実施例 57] (1R*, 2R*)-4-カルボキシー-N¹-[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]-N²-[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]-1, 2-シクロペンタンジアミン (立体異性体B)



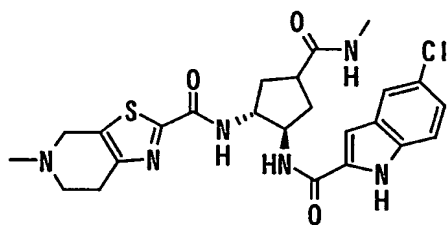
実施例 56 で得た立体異性体B (900mg) をメタノール (10ml) と水 (3ml) に溶解し、水酸化リチウム (84mg) を加え室温で3時間攪拌した。反応液を中性に調節し、溶媒を減圧下に濃縮したのち、残さに水を加えて不溶物をろ取し、粗製の標題化合物 (1.03g) を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.86–1.99 (2H, m), 2.20–2.30 (2H, m), 2.38 (3H, s), 2.76 (2H, br. s), 2.84 (2H, br. s), 2.95–3.03 (1H, m), 3.66 (2H, br. s), 4.37–4.42 (1H, m), 4.56–4.60 (1H, m), 7.11 (1H, s), 7.16 (1H, d, $J=8.5\text{ Hz}$).

z), 7.40 (1H, d, J=8, 5Hz), 7.70 (1H, s), 8.58 (1H, d, J=8.1Hz), 8.81 (1H, d, J=8.3Hz), 11.73 (1H, br. s).

MS (FAB) m/z : 502 (M+H)⁺.

[実施例58] (1R*, 2R*)-N¹-[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]-4-(N-メチルカルバモイル)-N²-[(5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]-1,2-シクロペンタンジアミン 塩酸塩 (立体異性体B)



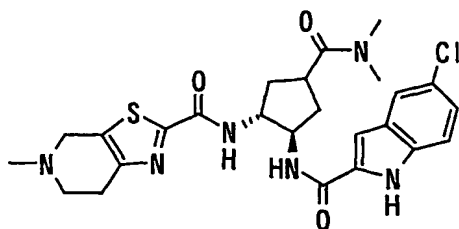
実施例57で得た立体異性体B (195mg) をN, N-ジメチルホルムアミド (5ml) に溶解し、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物 (26mg)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩 (149mg)、メチルアミン 塩酸塩 (52mg)、トリエチルアミン (107μl) を加え室温で24時間攪拌した。溶媒を減圧下に留去し、残さに飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させたのち、溶媒を減圧下留去し、シリカゲルを担体とするフラッシュカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン:メタノール=9:1) で精製した。得られた淡黄色固体をメタノールに溶解し、1規定塩酸エタノール (276μl) を加え溶媒を減圧下に濃縮し、酢酸エチルを加えて生じた沈殿をろ取し、標題化合物 (140mg) を淡黄色固体として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.83-1.91 (2H, m), 2.09-2.19 (2H, m), 2.59, 2.60 (3H, each s), 2.82-2.90 (4H, m), 3.15 (2H, br. s), 3.44-3.6

7 (2H, br. s), 4.34-4.63 (4H, m), 7.12 (1H, d, $J=1.2$ Hz), 7.16 (1H, dd, $J=8.8, 2.1$ Hz), 7.39 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.69 (1H, d, $J=2.1$ Hz), 7.88, 7.89 (1H, each s), 8.81 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 8.97 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 11.37 (1H, br. s), 11.76 (1H, br. s).

MS (ESI) m/z : 515 ($M+H$)⁺.

【実施例59】 (1R*, 2R*)-N¹-[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]-4-(N, N-ジメチルカルバモイル)-N²-[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]-1, 2-シクロペンタンジアミン 塩酸塩 (立体異性体B)

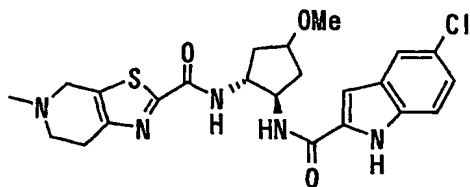


実施例58と同様の方法で、実施例57で得た立体異性体Bから標題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.84-1.95 (2H, m), 2.12-2.22 (2H, m), 2.85 (3H, s), 2.88 (3H, s), 3.01 (3H, s), 3.05-3.10 (1H, m), 3.15 (2H, br. s), 3.29-3.53 (2H, m), 4.34-4.63 (4H, m), 7.11 (1H, s), 7.15 (1H, dd, $J=8.7, 1.7$ Hz), 7.38 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 7.69 (1H, d, $J=1.7$ Hz), 8.64 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 8.97 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 11.39 (1H, br. s), 11.76 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 529 (M+H)⁺.

【実施例60】 (1R*, 2R*)-4-メトキシ-N¹-[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]-N²-[(5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジル-2-イル)カルボニル]-1,2-シクロペンタンジアミン 塩酸塩 (立体異性体Aおよび立体異性体B)



1) (1R*, 2R*)-4-メトキシ-1,2-シクロペンタンジアミン 塩酸塩 (470mg) をN, N-ジメチルホルムアミド (5ml) に懸濁し、トリエチルアミン (0.966ml) および5-クロロインドール-2-カルボン酸 p-ニトロフェニルエステル (805mg) を加えて室温で4日間攪拌した。溶媒を減圧下に留去し、ジクロロメタンおよび飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて分液したのち、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残さをシリカゲルクロマトグラフィー (メタノール:ジクロロメタン=1:9) で精製して (1R*, 2R*)-4-メトキシ-N¹-[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]-1,2-シクロペンタンジアミン (4位の立体異性体の混合物) (268mg) を黄色粉末として得た。

2) 上記の生成物 (268mg) から、実施例2と同様の方法にて、標題化合物の立体異性体AとBの混合物を合成し、実施例56と同様にシリカゲルクロマトグラフィーで分離後、塩酸塩とし、標題化合物の立体異性体A (75mg) および立体異性体B (70mg) を得た。

立体異性体A:

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.70-2.15 (4H, m), 2.90 (3H, s), 3.00-3.90 (8H, m), 4.10-4.80 (4

H, m), 7.08 (1H, s), 7.16 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.38 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.69 (1H, s), 8.56 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 8.88 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 10.96 (1H, br. s), 11.75 (1H, br. s).

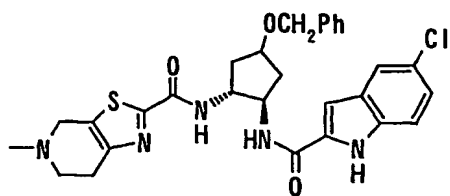
MS (FAB) m/z : 488 ($M+H$)⁺.

立体異性体B:

¹H-NMR (DMSO- d_6) δ : 1.60–2.10 (4H, m), 2.89 (3H, s), 3.00–3.70 (7H, m), 3.70–3.90 (1H, m), 4.20–4.80 (4H, m), 7.05–7.20 (2H, m), 7.38 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.68 (1H, s), 8.59 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 8.90 (1H, d, $J=8.5$ Hz), 11.26 (1H, br. s), 11.74 (1H, br. s).

MS (FAB) m/z : 488 ($M+H$)⁺.

【実施例61】 (1R*, 2R*)-4-ベンジルオキシ-N¹-[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]-N²-[(5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]-1,2-シクロペンタンジアミン (立体異性体Aおよび立体異性体B)



実施例56と同様の方法で、(1R*, 2R*, 4R*) および (1R*, 2R*, 4S*)-4-ベンジルオキシ-N¹-[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]-1,2-シクロペンタンジアミンの混合物から標題化合物の立体異性体AおよびBの混合物を得た後、シリカゲルクロマトグラフィーにより分離して、標題化合物の立体異性体AおよびBを得た。

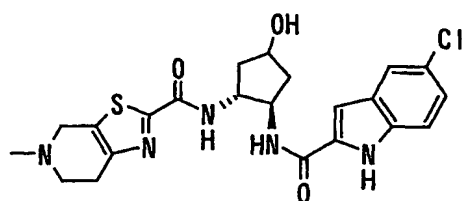
立体異性体A:

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.75–1.95 (2H, m), 2.50 (3H, s), 2.60–2.70 (1H, m), 2.70–2.90 (5H, m), 3.65 (1H, d, $J=15.4\text{Hz}$), 3.74 (1H, d, $J=15.6\text{Hz}$), 4.10–4.20 (1H, m), 4.30–4.45 (2H, m), 4.47 (1H, d, $J=11.7\text{Hz}$), 4.58 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 6.88 (1H, d, $J=2.2\text{Hz}$), 7.20 (1H, d, $J=8.6$ and 2.0Hz), 7.30–7.40 (6H, m), 7.50 (1H, d, $J=5.4\text{Hz}$), 7.58 (1H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 7.63 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 9.19 (1H, br. s).
 MS (FAB) m/z : 564 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

立体異性体B:

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.80–2.00 (2H, m), 2.45–2.55 (1H, m), 2.49 (3H, s), 2.70–2.90 (5H, m), 3.65 (1H, d, $J=15.8\text{Hz}$), 3.72 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 4.15–4.30 (2H, m), 4.48 (1H, d, $J=11.3\text{Hz}$), 4.52 (1H, d, $J=11.5\text{Hz}$), 4.55–4.70 (1H, m), 6.68 (1H, d, $J=1.7\text{Hz}$), 7.18 (1H, d, $J=8.7$ and 2.0Hz), 7.20–7.35 (6H, m), 7.42 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.56 (1H, d, $J=1.7\text{Hz}$), 7.60 (1H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 9.31 (1H, br. s).
 MS (FAB) m/z : 564 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

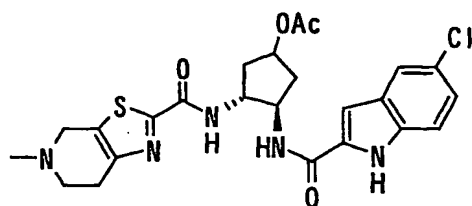
[実施例62] (1R*, 2R*)-N¹-[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]-4-ヒドロキシ-N²-[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]-1, 2-シクロペンタンジアミン(立体異性体B)塩酸塩



ジクロロメタン (100 ml) にジメチルスルフィド (8 ml) ならびに無水塩化アルミニウム (2.0 g) を溶解し、実施例 61 で得た立体異性体 B (1.20 g) を加え、室温で 8.5 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残さに希塩酸を加えて酸性にした。この溶液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液でアルカリ性にしてジクロロメタンで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥したのち、減圧下溶媒を留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン:メタノール=9:1) で精製し、黄色粉末 (0.93 g) を得た。この粉末 (100 mg) に 1 規定塩酸エタノール溶液を加えて溶解したのち、減圧下濃縮し、標題化合物 (84 mg) を淡黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.55–1.70 (1H, m), 1.85–1.95 (2H, m), 2.25–2.35 (1H, m), 2.93 (3H, s), 3.00–3.20 (2H, m), 3.35–3.70 (2H, m), 4.15–4.25 (1H, m), 4.30–4.75 (3H, m), 7.13 (1H, d, $J=2.2\text{ Hz}$), 7.15 (1H, d, $J=8.8$ and 2.2 Hz), 7.38 (1H, d, $J=9.3\text{ Hz}$), 7.67 (1H, s), 8.57 (1H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 8.88 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 10.79 (1H, br. s), 11.72 (1H, s).
MS (FAB) m/z : 474 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【実施例 63】 (1R*, 2R*)-4-アセトキシ-N¹-[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]-N²-[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]-1, 2-シクロペンタンジアミン (立体異性体 B)

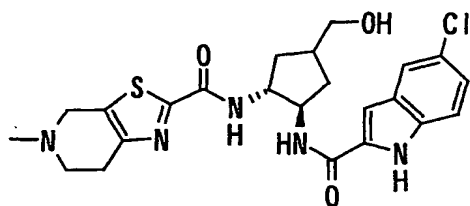


実施例 6 2 で得た立体異性体 B (208 mg) をピリジン (3 ml) に溶解し、アセチルクロライド (35.5 μ l) を室温に加え、3.5 時間攪拌した。反応液を減圧下に濃縮し、残さに飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてアルカリ性にしてジクロロメタンで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下に溶媒を留去し、残さをジクロロメタン：ヘキサン=1：1 で粉末化し、標題化合物 (180 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.70–1.85 (1H, m), 2.00–2.15 (1H, m), 2.06 (3H, s), 2.20–2.35 (1H, m), 2.50 (3H, s), 2.70–3.10 (5H, m), 3.66 (1H, d, $J=15.1\text{ Hz}$), 3.73 (1H, d, $J=15.4\text{ Hz}$), 4.05–4.20 (1H, m), 4.60–4.75 (1H, m), 5.15–5.30 (1H, m), 6.90 (1H, d, $J=1.2\text{ Hz}$), 7.21 (1H, d, d, $J=8.8$ and 2.0 Hz), 7.31 (1H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 7.48 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 7.63 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$), 7.67 (1H, d, $J=5.4\text{ Hz}$), 9.30 (1H, br. s).

MS (FAB) m/z : 516 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[実施例 6 4] (1R*, 2R*)-N¹-[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]-4-ヒドロキシメチル-N²-[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]-1, 2-シクロペンタンジアミン 塩酸塩 (立体異性体 A)



1) (1R*, 2R*)-4-ベンジルオキシメチル-N¹-[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]-1,2-シクロペンタンジアミン (794 mg) をN, N-ジメチルホルムアミド (150 ml) に溶解し、5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボン酸 リチウム塩 (694 mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 1 水和物 (61 mg)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩 (1.15 g) を加え室温で一晩攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残さに水を加え、ジクロロメタンで抽出して有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去し、残さを分取用薄層クロマトグラフィー (ジクロロメタン: アセトン=2:1) で精製し、(1R*, 2R*)-4-ベンジルオキシメチル-N¹-[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]-N²-[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル)カルボニル]-1,2-シクロペンタンジアミンの立体異性体A (378 mg) および立体異性体B (354 mg) を得た。

立体異性体A:

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.50-1.53 (1H, m), 1.76-1.84 (1H, m), 2.31-2.40 (2H, m), 2.49 (3H, s), 2.51-2.59 (1H, m), 2.72-2.93 (4H, m), 3.38-3.50 (2H, m), 3.66 (1H, d, J=15.4 Hz), 3.73 (1H, d, J=15.4 Hz), 4.10-4.19 (1H, m), 4.38-4.47 (1H, m), 4.55 (2H, s), 6.88 (1H, s), 7.20 (1H, dd, J=8.8, 1.5 Hz), 7.25-7.37

(6H, m), 7.55 (1H, d, $J=6.3$ Hz), 7.64 (1H, s), 9.16 (1H, s).

MS (FAB) m/z : 578 (M+H)⁺.

立体異性体B:

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.40–1.51 (1H, m), 1.83–1.92 (1H, m), 2.10–2.18 (1H, m), 2.49 (3H, s), 2.51–2.68 (2H, m), 2.73–2.94 (4H, m), 3.39–3.49 (2H, m), 3.63 (1H, d, $J=15.4$ Hz), 3.72 (1H, d, $J=15.4$ Hz), 4.14–4.23 (1H, m), 4.41–4.50 (2H, m), 4.54 (2H, s), 6.72 (1H, d, $J=1.7$ Hz), 7.17 (1H, dd, $J=8.8, 2.0$ Hz), 7.27–7.42 (6H, m), 7.57 (1H, d, $J=1.7$ Hz), 7.66 (1H, d, $J=6.1$ Hz), 9.41 (1H, s).

MS (FAB) m/z : 578 (M+H)⁺.

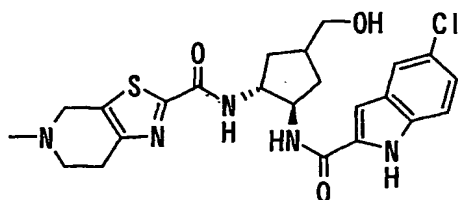
2) 実施例62と同様の方法により、上記の立体異性体Aのペンジル基を除去し、標題化合物 (269mg) を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.41–1.52 (1H, m), 1.69–1.90 (2H, m), 2.03–2.30 (2H, m), 2.90 (3H, s), 3.09–3.19 (2H, m), 3.40–3.73 (5H, m), 4.40–4.74 (4H, m), 7.11 (1H, s), 7.15 (1H, dd, $J=8.6, 2.0$ Hz), 7.38 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 7.69 (1H, $J=1.7$ Hz), 8.52 (1H, $J=8.6$ Hz), 8.88 (1H, $J=8.6$ Hz), 11.07 (1H, br. s), 11.74 (1H, s).

MS (FAB) m/z : 488 (M+H)⁺.

【実施例65】 (1R*, 2R*)-N¹-[(5-クロロインドール-2-イ

ル) カルボニル] - 4-ヒドロキシメチル-N²- [(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] - 1, 2-シクロペンタンジアミン 塩酸塩 (立体異性体B)



実施例64の1) で得た立体異性体Bから、実施例64の2) と同様にして、標題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.35-1.40 (1H, m), 1.78-1.90 (2H, m), 2.01-2.11 (1H, m), 2.19-2.30 (1H, m), 2.91 (3H, s), 3.10-3.77 (7H, m), 4.27-4.78 (4H, m), 7.09 (1H, s), 7.15 (1H, d, J=8.8Hz), 7.38 (1H, d, J=8.8Hz), 7.69 (1H, s), 8.52 (1H, d, J=8.3Hz), 8.90 (1H, d, J=8.3Hz), 10.97 (1H, br. s), 11.73 (1H, s).

MS (FAB) m/z : 488 (M+H)⁺.

[実施例66] (1R*, 2R*) - N¹- [(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] - 4-ヒドロキシメチル-N²- [(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] - 1, 2-シクロペンタンジアミン (立体異性体A) の光学活性体の分離

実施例64で得た立体異性体A (200mg) をCHIRALPAK AD (ダイセル化学) を用いたHPLC (ヘキサン: イソプロピルアルコール: ジエチルアミン=80:20:0.5; 流速: 12ml/分) により光学活性体を分離し、45分に流出した光学活性体A1と62分に流出した光学活性体A2を得た。それぞれの光学活性体に1規定塩酸 (1ml) を加え懸濁したのち、懸濁液

を減圧下濃縮し、光学活性体A1の塩酸塩（92mg）および光学活性体A2の塩酸塩（74mg）を淡褐色泡状物質として得た。

光学活性体A1の塩酸塩：

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.41–1.52 (1H, m), 1.69–1.90 (2H, m), 2.03–2.30 (2H, m), 2.90 (3H, s), 3.09–3.19 (2H, m), 3.40–3.73 (5H, m), 4.40–4.74 (4H, m), 7.11 (1H, s), 7.15 (1H, dd, $J=8.6, 2.0\text{ Hz}$), 7.38 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.69 (1H, $J=1.7\text{ Hz}$), 8.52 (1H, $J=8.6\text{ Hz}$), 8.88 (1H, $J=8.6\text{ Hz}$), 11.07 (1H, br. s), 11.74 (1H, s).

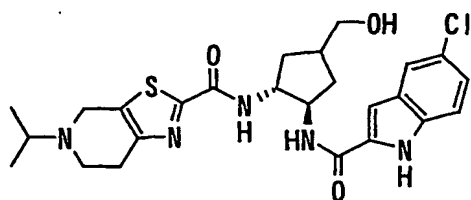
MS (FAB) m/z : 488 ($M+H$)⁺.

光学活性体A2の塩酸塩：

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.41–1.52 (1H, m), 1.69–1.90 (2H, m), 2.03–2.30 (2H, m), 2.90 (3H, s), 3.09–3.19 (2H, m), 3.40–3.73 (5H, m), 4.40–4.74 (4H, m), 7.11 (1H, s), 7.15 (1H, dd, $J=8.6, 2.0\text{ Hz}$), 7.38 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.69 (1H, $J=1.7\text{ Hz}$), 8.52 (1H, $J=8.6\text{ Hz}$), 8.88 (1H, $J=8.6\text{ Hz}$), 11.07 (1H, br. s), 11.74 (1H, s).

MS (FAB) m/z : 488 ($M+H$)⁺.

[実施例67] (1R*, 2R*)-N¹-[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]-4-ヒドロキシメチル-N²-[(5-イソプロピル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]-1, 2-シクロペンタンジアミン 塩酸塩 (立体異性体A)



1) 実施例64の1)と同様の方法で、(1R*, 2R*)-4-ベンジルオキシシメチル-N¹-[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]-1, 2-シクロペンタンジアミンと5-イソプロピル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボン酸 リチウム塩から、(1R*, 2R*)-4-ベンジルオキシシメチル-N¹-[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]-N²-[(5-イソプロピル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]-1, 2-シクロペンタンジアミンの立体異性体Aと立体異性体Bを得た。

立体異性体A:

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.12 (6H, d, J=6.4Hz), 1.53-1.63 (1H, m), 1.75-1.85 (1H, m), 2.29-2.39 (2H, m), 2.47-2.58 (1H, m), 2.78-3.02 (5H, m), 3.37-3.49 (2H, m), 3.76 (1H, d, J=15.1Hz), 3.83 (1H, d, J=15.1Hz), 4.15-4.23 (1H, m), 4.40-4.50 (1H, m), 4.54 (2H, s), 6.88 (1H, d, J=1.7Hz), 7.16 (1H, dd, J=8.8, 2.0Hz), 7.27-7.38 (6H, m), 7.58 (1H, d, J=7.3Hz), 7.60 (1H, s), 7.64 (1H, d, J=5.6Hz), 9.56 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 606 (M+H)⁺.

立体異性体B:

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.12 (1H, d, J=6.6Hz), 1.

4.2-1.5 (1H, m), 1.8-1.9 (1H, m), 2.1-2.2 (1H, m), 2.48-2.68 (2H, m), 2.8-3.0 (5H, m), 3.4-3.5 (2H, m), 3.77 (1H, d, J=15.5 Hz), 3.83 (1H, d, J=15.5 Hz), 4.15-4.25 (1H, m), 4.42-4.52 (1H, m), 4.53 (1H, d, J=1.0 Hz), 6.74 (1H, d, J=1.5 Hz), 7.17 (1H, d, J=8.8, 2.0 Hz), 7.27-7.37 (6H, m), 7.41 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.57 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.68 (1H, d, J=6.1 Hz), 9.51 (1H, s).

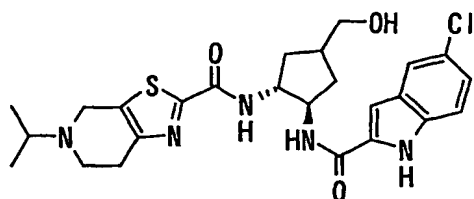
MS (FAB) m/z : 606 (M+H)⁺.

2) 実施例64の2)と同様の方法により、上記の立体異性体Aから標題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.3-1.4 (6H, m), 1.43-1.53 (1H, m), 1.71-1.91 (2H, m), 2.09-2.16 (1H, m), 2.19-2.31 (1H, m), 3.04-3.15 (1H, m), 3.34-3.77 (7H, m), 4.3-4.67 (4H, m), 7.12 (1H, s), 7.16 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.40 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.69 (1H, s), 8.56 (1H, d, J=8.3 Hz), 8.85 (1H, d, J=8.3 Hz), 11.42 (1H, br. s), 11.77 (0.5H, s), 11.80 (0.5H, s).

MS (FAB) m/z : 516 (M+H)⁺.

[実施例68] (1R*, 2R*)-N¹-[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]-4-ヒドロキシメチル-N²-[(5-イソプロピル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]-1, 2-シクロペンタンジアミン 塩酸塩 (立体異性体B)

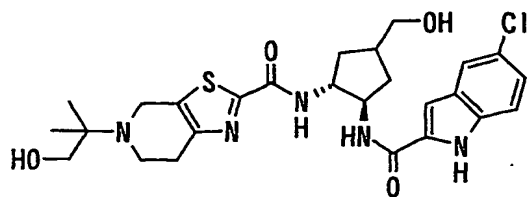


実施例67の2)と同様にして、実施例67の1)で得た立体異性体Bから標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.30–1.39 (6H, m), 1.40–1.54 (1H, m), 1.75–1.90 (2H, m), 2.02–2.11 (1H, m), 2.18–2.30 (1H, m), 3.05–3.15 (1H, m), 3.30–3.55 (5H, m), 3.60–3.79 (2H, m), 4.29–4.38 (1H, m); 4.41–4.67 (3H, m), 7.10 (1H, s), 7.15 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.39 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.69 (1H, s), 8.54 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 8.87 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 11.29 (1H, br. s), 11.75 (0.5H, s), 11.78 (0.5H, s).

MS (FAB) m/z : 516 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[実施例69] (1R*, 2R*)-N¹-[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]-N²-[[5-(1,1-ジメチル-2-ヒドロキシエチル)-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル]カルボニル]-4-ヒドロキシメチル-1,2-シクロペンタンジアミン塩酸塩(立体異性体A)



1) 実施例2と同様の方法で、(1R*, 2R*)-4-ベンジルオキシメチル

-N¹- [(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] -1, 2-シクロペンタンジアミンと5-[2-(tert-ブチルジフェニルシリルオキシ)-1, 1-ジメチルエチル]-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル) カルボン酸 リチウム塩から、(1R*, 2R*)-4-ベンジルオキシメチル-N¹-[[5-[2-(tert-ブチルジフェニルシリルオキシ)-1, 1-ジメチルエチル]-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル) カルボニル]-N²-[(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル]-1, 2-シクロペンタンジアミンの立体異性体Aと立体異性体Bを得た。

立体異性体A:

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.05 (9H, s), 1.168, 1.171 (6H, each s), 1.53-1.61 (1H, m), 1.76-1.88 (1H, m), 2.30-2.37 (2H, m), 2.78-2.79 (2H, m), 2.87-2.90 (1H, m), 2.96-3.00 (1H, m), 3.37-3.47 (2H, m), 3.58 (2H, s), 3.96 (1H, q, J=13.1Hz), 4.41-4.45 (1H, m), 4.51-4.57 (2H, m), 6.88 (1H, d, J=1.5Hz), 7.17 (1H, dd, J=8.8, 2.0Hz), 7.23-7.43 (12H, m), 7.52 (1H, d, J=7.6Hz), 9.37 (1H, br. s).

立体異性体B:

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.05 (9H, s), 1.17 (6H, s), 1.43-1.47 (1H, m), 1.85-1.88 (1H, m), 2.09-2.14 (1H, m), 2.58-2.63 (1H, m), 2.78-2.79 (2H, m), 2.86-2.90 (1H, m), 2.96-3.00 (1H, m), 3.38-3.46 (2H, m), 3.59 (2H, s), 3.95 (1H, q, J=13.3Hz), 4.15-4.20 (1H, m),

4. 45-4. 56 (3H, m), 6. 74 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 7. 16 (1H, dd, $J=8.8, 2.0$ Hz), 7. 27-7. 43 (12H, m), 7. 57 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 9. 48 (1H, br. s).

2) 上記の立体異性体A (288mg) をジクロロメタン (20ml) に懸濁しジメチルスルフィド (1. 15ml)、無水塩化アルミニウム (350mg) を加え室温で1時間攪拌した。反応液に1規定水酸化ナトリウム水溶液 (10ml) を加え、ジクロロメタンで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去し、残さをシリカゲルを担体とするフラッシュカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン: メタノール=9:1) で精製し、
(1R*, 2R*)-N¹-[[5-[2-(tert-ブチルジフェニルシリルオキシ)-1, 1-ジメチルエチル]-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル]カルボニル]-N²-[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]-4-ヒドロキシメチル-1, 2-シクロペンタンジアミン (立体異性体A) (184mg) を淡黄色固体として得た。

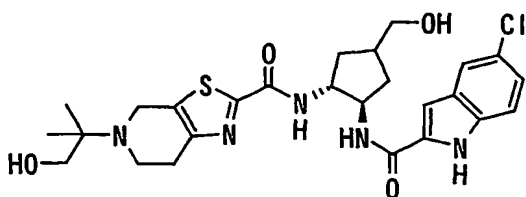
¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1. 04 (9H, s), 1. 15 (6H, s), 1. 54-1. 62 (1H, m), 1. 73-1. 81 (1H, m), 1. 99-2. 25 (2H, m), 2. 34-2. 38 (2H, m), 2. 67-2. 85 (3H, m), 2. 92-2. 97 (1H, m), 3. 48-3. 62 (4H, m), 3. 93 (1H, q, $J=15.6$ Hz), 4. 20-4. 28 (1H, m), 4. 47-4. 56 (1H, m), 6. 89 (1H, s), 7. 11-7. 18 (1H, m), 7. 24-7. 27 (1H, m), 7. 32-7. 43 (6H, m), 7. 54 (1H, d, $J=1.7$ Hz), 7. 63 (4H, dd, $J=7.8, 1.5$ Hz), 7. 90-7. 92 (2H, m), 10. 13 (1H, br. s).

MS (FAB) m/z : 784 (M+H)⁺.

3) 上記の2) で得た立体異性体A (180mg) を1規定テトラブチルアンモニウムフルオリドのテトラヒドロフラン溶液 (2ml) に溶解し、室温で一晩攪拌した。反応液にジクロロメタン、1規定水酸化ナトリウム水溶液および塩化ナトリウムを加え、分液操作をおこない、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去し、残さをシリカゲルを担体とするフラッシュカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン:メタノール=19:1) で精製した。得られた粉末をメタノールに溶解し、1規定塩酸エタノール溶液 (229 μ l) を加え、酢酸エチルを加えて溶媒を減圧下に濃縮し、標題化合物 (63mg) を淡褐色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.33–1.50 (8H, m), 1.70–1.91 (2H, m), 2.07–2.14 (1H, m), 2.23–2.24 (1H, m), 3.04–3.10 (1H, m), 3.27–3.44 (4H, m), 3.57–3.70 (2H, m), 3.92–3.95 (1H, m), 4.29–4.72 (4H, m), 5.81 (1H, br. s), 7.11 (1H, s), 7.15 (1H, dd, $J=8.6, 2.0\text{Hz}$), 7.39 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.68 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 8.53–8.56 (1H, m), 8.83 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 10.36 (1H, br. s), 11.75, 11.77 (1H, each s).
 MS (ESI) m/z : 546 ($M+H$) $^+$.

[実施例70] (1R*, 2R*)-N¹-[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]-N²-[[5-(1,1-ジメチル-2-ヒドロキシエチル)-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル]カルボニル]-4-ヒドロキシメチル-1,2-シクロペンタンジアミン塩酸塩 (立体異性体B)

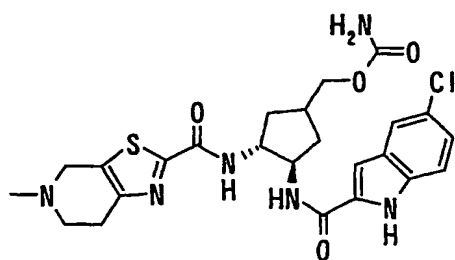


実施例69の1)で得た(1R*, 2R*)-4-ベンジルオキシメチル-N¹-[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]-N²-[5-[2-(tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ-1,1-ジメチルエチル]-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]-1,2-シクロペンタンジアミン(立体異性体B)のベンジル基を除去した後、実施例69の3)と同様の方法により、tert-ブチルジフェニルシリル基を除去して、標題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.32-1.46 (8H, m), 1.78-1.91 (2H, m), 2.03-2.10 (1H, m), 2.24 (1H, m), 3.05-3.11 (1H, m), 3.26-3.37 (3H, m), 3.58-3.69 (2H, m), 3.92 (1H, br. s), 4.29-4.36 (1H, m), 4.52-4.72 (4H, m), 5.80-5.81 (1H, m), 7.10 (1H, s), 7.15 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.39 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.69 (1H, s), 8.53 (1H, d, J=7.6 Hz), 8.86 (1H, d, J=8.1 Hz), 10.28 (1H, br. s), 11.75, 11.76 (1H, each s).

MS (ESI) m/z: 546 (M+H)⁺.

[実施例71] (1R*, 2R*)-4-カルバモイルオキシメチル-N¹-[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]-N²-[(5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]-1,2-シクロペンタンジアミン(立体異性体A)



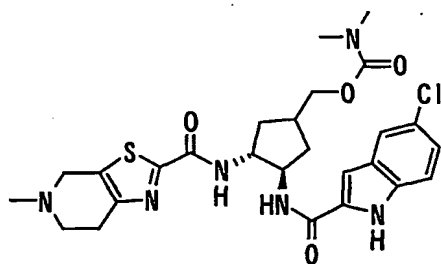
(1R*, 2R*)-N¹-[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]-4-ヒドロキシメチル-N²-[(5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]-1,2-シクロペンタンジアミン(立体異性体A)(200mg)をテトラヒドロフラン(80ml)に懸濁し、ピリジン(100μl)を加えたのち、クロロギ酸フェニル(156μl)を加え室温で10分攪拌した。反応液にメタノール性飽和アンモニア(10ml)を加え室温で一晩放置した。反応液を減圧下濃縮し、残さにメタノール:ジクロロメタン=1:9の溶液(100ml)と1規定水酸化ナトリウム水溶液(50ml)を加え分液操作をおこなったのち、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン:メタノール=10:1)で精製し、無色非晶質固体を得た。これに1規定塩酸(1ml)を加えた懸濁液を減圧下濃縮し、標題化合物(151mg)を淡黄色固体として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.44-1.56 (1H, m), 1.70-1.90 (2H, m), 2.05-2.15 (1H, m), 2.35-2.45 (1H, m), 3.02-3.26 (2H, m), 3.39-3.72 (2H, m), 3.80-3.92 (2H, m), 4.30-4.42 (2H, m), 4.49-4.59 (1H, m), 4.60-4.70 (1H, m), 6.46 (2H, br. s), 7.10 (1H, s), 7.14 (1H, dd, J=8.8, 2.0Hz), 7.38 (1H, d, J=8.8Hz), 7.68 (1H, s), 8.57 (1H, J=8.3Hz), 8.91 (1H, J=8.

3 Hz), 11.48 (1H, br. s), 11.75 (1H, s).

MS (FAB) m/z : 531 (M+H)⁺.

[実施例72] (1R*, 2R*)-N¹-[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]-4-(N,N-ジメチルカルバモイル)オキシメチル-N²-[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]-1, 2-シクロペンタンジアミン (立体異性体 A)

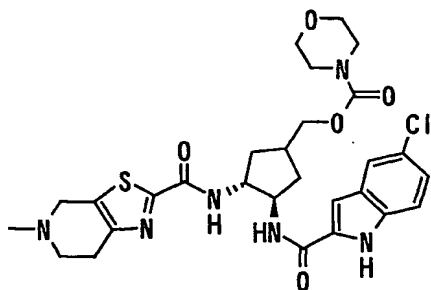


実施例71と同様の方法により、(1R*, 2R*)-N¹-[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]-4-ヒドロキシメチル-N²-[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]-1, 2-シクロペンタンジアミン (立体異性体A) から標題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.50-1.60 (1H, m), 1.76-1.90 (2H, m), 2.06-2.15 (1H, m), 2.39-2.46 (1H, m), 2.75-2.93 (9H, m), 3.14 (2H, br. s), 3.38-3.73 (2H, m), 3.89-3.90 (1H, m), 4.28-4.71 (4H, m), 7.09 (1H, s), 7.15 (1H, d, J=8.6, 2.0 Hz), 7.37 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.68 (1H, s), 8.57 (1H, d, J=8.3 Hz), 8.94 (1H, d, J=8.3 Hz), 11.42 (1H, br. s), 11.74 (1H, s).

MS (FAB) m/z : 559 (M+H)⁺.

[実施例 73] (1R*, 2R*)-N¹-[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]-N²-[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]-4-モルホリノカルボニルオキシメチル-1, 2-シクロペンタンジアミン (立体異性体B)



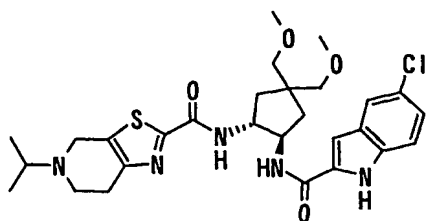
実施例 71 と同様の方法により、(1R*, 2R*)-N¹-[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]-4-ヒドロキシメチル-N²-[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]-1, 2-シクロペンタンジアミン (立体異性体B) から標題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.43-1.52 (1H, m), 1.80-1.90 (2H, m), 2.07-2.17 (2H, m), 2.85 (3H, s), 3.12 (2H, br. s), 3.25-3.65 (10H, m), 3.91-4.04 (2H, m), 4.32-4.65 (6H, m), 7.08 (1H, s), 7.14 (1H, d, J=8.8Hz), 7.37 (1H, d, J=8.8Hz), 7.68 (1H, s), 8.54 (1H, d, J=8.6Hz), 8.93 (1H, d, J=8.6Hz), 11.40 (1H, br. s), 11.75 (1H, s).

MS (FAB) m/z : 601 (M+H)⁺.

[実施例 74] (±)-trans-4, 4-ビス(メトキシメチル)-N¹-

〔(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル〕-N²-〔(5-イソプロピル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ〔5, 4-c〕ピリジン-2-イル)カルボニル〕-1, 2-シクロペンタンジアミン 塩酸塩



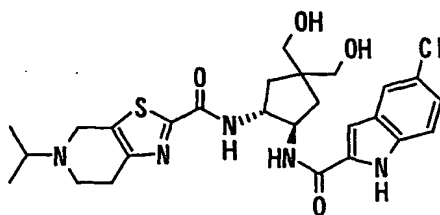
実施例2と同様の方法で、(±)-trans-4, 4-ビス(メトキシメチル)-N-〔(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル〕-1, 2-シクロペンタンジアミン(365mg)、5-イソプロピル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ〔5, 4-c〕ピリジン-2-イル)カルボン酸 リチウム塩(395mg)および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物(31mg)をN, N-ジメチルホルムアミド(50ml)に溶解し、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩(575mg)を縮合剤として反応させることにより、標題化合物(300mg)を淡黄色泡状物質として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.33 (6H, br. s), 1.59-1.72 (1H, m), 1.80-1.95 (1H, m), 3.01-3.14 (1H, m), 3.18-3.45 (12H, m), 3.60-3.80 (2H, m), 4.30-4.69 (4H, m), 7.11 (1H, s), 7.15 (1H, dd, J=8.5, 2.0Hz), 7.39 (1H, d, J=8.5Hz), 7.69 (1H, d, J=2.0Hz), 8.49 (1H, d, J=8.3Hz), 8.80 (1H, d, J=8.3Hz), 11.11 (1H, br. s), 11.69-11.80 (1H, m).

MS (FAB) m/z: 574 (M+H)⁺.

〔実施例75〕 (±)-trans-4, 4-ビス(ヒドロキシメチル)-N¹

— [(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] —N²— [(5-イソプロピル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] —1, 2-シクロペンタンジアミン



1) 実施例2と同様な方法で、(±)-trans-4, 4-ビス(ベンジルオキシメチル)-N-[(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル]-1, 2-シクロペンタンジアミンおよび5-イソプロピル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボン酸 リチウム塩から、(±)-trans-4, 4-ビス(ベンジルオキシメチル)-N¹—[(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル]—N²—[(5-イソプロピル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル]—1, 2-シクロペンタンジアミン標題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.01 (6H, d, J=6.6 Hz), 1.60-1.72 (2H, m), 1.89-1.99 (2H, m), 2.76 (4H, br. s), 2.85-2.95 (1H, m), 3.32-3.43 (4H, m), 3.69-3.74 (2H, m), 4.32-4.44 (1H, m), 4.48-4.60 (5H, m), 7.07 (1H, s), 7.13 (1H, dd, J=8.8, 2.0 Hz), 7.23-7.40 (11H, m), 7.67 (1H, d, J=1.7 Hz), 8.45 (1H, d, J=8.6 Hz), 8.65 (1H, d, J=8.6 Hz), 11.69 (1H, s).

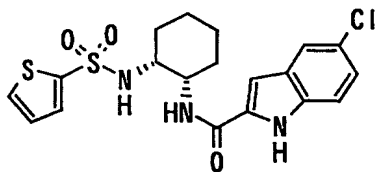
MS (FAB) m/z: 726 (M+H)⁺.

2) 実施例62と同様の方法により、上記の生成物のベンジル基を除去し、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.22–1.39 (6H, m), 1.44–1.60 (2H, m), 1.85–1.98 (2H, m), 3.00–3.78 (9H, m), 4.25–4.80 (4H, m), 7.09 (1H, s), 7.14 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.37 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.67 (1H, s), 8.48 (1H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 8.73 (1H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 10.82 (1H, br. s), 11.72 (1H, s).

MS (FAB) m/z : 546 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[実施例76] (±)-cis-N¹-[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]-N²-[(チオフェン-2-イル)スルホニル]-1,2-シクロヘキサンジアミン



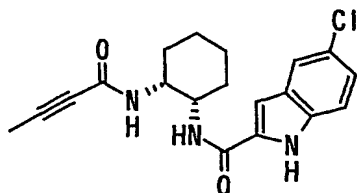
(±)-cis-N-[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]-1,2-シクロペンタンジアミン 塩酸塩 (200mg) をN,N-ジメチルホルムアミド (1ml) に溶解し、トリエチルアミン (0.28ml) および2-チオフェンスルホニルクロリド (111mg) を加え、75分攪拌した。反応液に水を加え、析出物をろ取し、メタノールから再結晶すると、標題化合物 (198mg) を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.20–1.80 (8H, m), 3.52 (1H, br. s), 3.97 (1H, br. s), 6.86 (1H, t, $J=4.5\text{ Hz}$), 7.01 (1H, s), 7.17 (1H, dd, $J=8.3, 2.2\text{ Hz}$), 7.43 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.51 (1H, s), 7.60–7.70 (2H, m), 7.73 (1H, s), 7.80 (1

H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 11.71 (1H, s).

MS (FAB) m/z : 437 (M+H)⁺.

【実施例77】 (±)-cis-N¹-[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]-N²-(2-ブチノイル)-1,2-シクロヘキサンジアミン

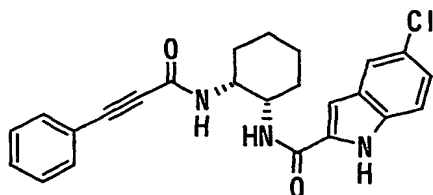


実施例2と同様の方法で、(±)-cis-N-[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]-1,2-シクロヘキサンジアミン 塩酸塩とテトロール酸から標題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.40-1.81 (6H, m), 1.81-1.92 (1H, m), 1.99 (3H, s), 2.08-2.17 (1H, m), 4.11 (1H, br. s), 4.29 (1H, br. s), 6.22 (1H, br, $J=6.8\text{ Hz}$), 6.87 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$), 7.22 (1H, dd, $J=8.8, 2.0\text{ Hz}$), 7.34 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.61 (1H, s), 7.70 (1H, br. s), 9.31 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 358 (M+H)⁺.

【実施例78】 (±)-cis-N¹-[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]-N²-フェニルプロピオロイル-1,2-シクロヘキサンジアミン

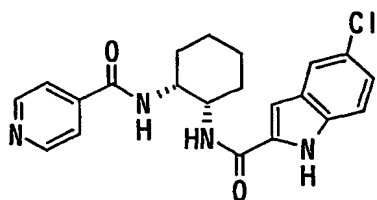


実施例 2 と同様の方法で、(±)-cis-N-[(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] -1, 2-シクロヘキサンジアミン 塩酸塩とフェニルプロピオール酸から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.40–2.00 (7H, m), 2.09–2.10 (1H, m), 4.17 (1H, br. s), 4.36 (1H, br. s), 6.45 (1H, br, $J=5.6\text{ Hz}$), 6.90 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$), 7.10–7.3 (9H, m), 9.50 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 420 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[実施例 79] (±)-cis-N¹-[(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] -N²-[(ピリジン-4-イル) カルボニル] -1, 2-シクロヘキサンジアミン 塩酸塩

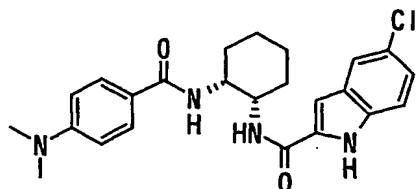


実施例 2 と同様の方法で、(±)-cis-N-[(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] -1, 2-シクロヘキサンジアミン 塩酸塩とイソニコチン酸から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.04 (2H, br. s), 1.62 (2H, d, $J=10.2\text{ Hz}$), 1.74 (2H, br. s), 1.99 (2H, d, $J=4.6\text{ Hz}$), 4.23–4.35 (2H, m), 7.16 (2H, dd, $J=8.8, 1.8\text{ Hz}$), 7.23 (1H, s), 7.40 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.63 (1H, d, $J=1.8\text{ Hz}$), 8.25 (2H, d, $J=6.1\text{ Hz}$), 8.33 (1H, br, $J=7.3\text{ Hz}$), 8.88 (1H, br, $J=6.6\text{ Hz}$), 8.94 (2H, d, $J=6.1\text{ Hz}$), 11.93 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 397 (M+H)⁺.

[実施例80] (±)-cis-N¹-[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]-N²-(4-ジメチルアミノベンゾイル)-1,2-シクロヘキササンジアミン 塩酸塩

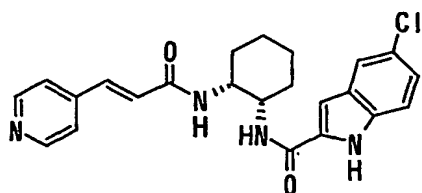


実施例2と同様の方法で、(±)-cis-N-[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]-1,2-シクロヘキササンジアミン 塩酸塩と4-ジメチルアミノ安息香酸から標題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.40 (2H, br. s), 1.61 (4H, br. s), 1.97 (2H, br. s), 2.96 (6H, s), 4.13-4.25 (2H, m), 6.88 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.16 (1H, dd, J=8.8, 2.0 Hz), 7.17 (1H, s), 7.40 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.65 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.77 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.90 (1H, br, J=6.8 Hz), 8.18 (1H, br, J=6.8 Hz), 11.91 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 439 (M+H)⁺.

[実施例81] (±)-cis-N¹-[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]-N²-[3-(4-ピリジル)アクリロイル]-1,2-シクロヘキササンジアミン 塩酸塩

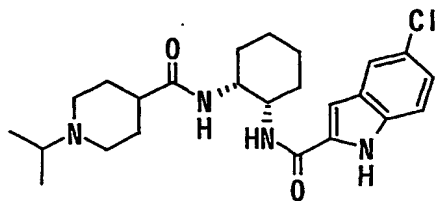


実施例 2 と同様の方法で、(±)-cis-N-[(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] -1, 2-シクロヘキサンジアミン 塩酸塩と 3-(4-ピリジル) アクリル酸から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1. 21 (2H, br. s), 1. 50-1. 67 (3H, m), 1. 67-1. 80 (1H, m), 1. 80-1. 96 (2H, m), 4. 11-4. 30 (2H, m), 7. 15 (1H, dd, $J=8. 8, 1. 7\text{Hz}$), 7. 21 (1H, s), 7. 40 (1H, d, $J=8. 8\text{Hz}$), 7. 42 (1H, d, $J=16. 0\text{Hz}$), 7. 53 (1H, d, $J=16. 0\text{Hz}$), 7. 62 (1H, d, $J=1. 7\text{Hz}$), 8. 06 (2H, d, $J=6. 0\text{Hz}$), 8. 27 (1H, br, $J=7. 6\text{Hz}$), 8. 50 (1H, br, $J=7. 6\text{Hz}$), 8. 87 (2H, d, $J=6. 0\text{Hz}$), 11. 86 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 423 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[実施例 82] (±)-cis-N¹-[(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] -N²-[(1-イソプロピルピペリジン-4-イル) カルボニル] -1, 2-シクロヘキサンジアミン 塩酸塩



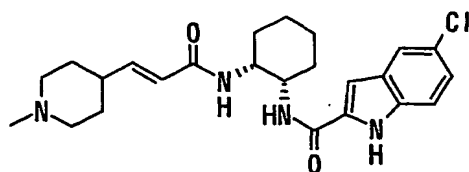
実施例 2 と同様の方法で、(±)-cis-N-[(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] -1, 2-シクロヘキサンジアミン 塩酸塩と 1-イ

ソプロピルピペリジン-4-カルボン酸 リチウム塩から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 0.94–2.10 (10H, m), 1.22 (6H, d, $J=6.1\text{Hz}$), 2.60–2.94 (4H, m), 2.98–3.50 (4H, m), 4.01 (1H, br. s), 4.12 (1H, br. s), 7.16 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.20 (1H, s), 7.42 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.65 (1H, s), 7.93 (1H, br, $J=7.1\text{Hz}$), 8.17 (1H, br, $J=7.8\text{Hz}$), 9.59 (1H, br. s), 11.91 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 445 ($M+H$) $^+$.

【実施例83】 (±)-cis-N¹-[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]-N²-[(E)-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)アクリロイル]-1,2-シクロヘキサンジアミン 塩酸塩



1) 1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-[(E)-2-(メトキシカルボニル)エテニル]ピペリジン (J. Med. Chem., 1998年, 41巻, 2492頁) (110mg) をテトラヒドロフラン (4.0ml) に溶解した溶液に、水 (1ml) および水酸化リチウム (10mg) を室温にて加え、3日間攪拌した。減圧下濃縮し、残さをN,N-ジメチルホルムアミド (3ml) に溶解し、(±)-cis-N-[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]-1,2-シクロヘキサンジアミン 塩酸塩 (134mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物 (111mg)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩 (157mg)、およびジソプロピルエチルアミン (286 μ l) を室温にて加え7日間攪拌した。反応液を

減圧下濃縮し、残さにジクロロメタン (20 ml)、水 (50 ml)、および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (50 ml) を加え、有機層を分離し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン: アセトン = 10 : 1 → 2 : 1) を用いて精製し、
(±) - cis - N¹ - [(E) - 3 - [1 - (tert-ブトキシカルボニル) ピペリジン - 4 - イル] アクリロイル] - N² - [(5 - クロロインドール - 2 - イル) カルボニル] - 1, 2 - シクロヘキサンジアミン (215 mg) を白色固体として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.24 - 1.80 (10H, m), 1.47 (9H, s), 1.85 - 1.97 (1H, m), 2.10 - 2.20 (1H, m), 2.22 - 2.36 (1H, m), 2.68 - 2.74 (2H, m), 4.12 (3H, brs), 4.29 (1H, br. s), 5.84 (1H, d, J = 15.2 Hz), 6.06 (1H, br. s), 6.89 (1H, s), 6.92 (1H, dd, J = 15.2, 6.4 Hz), 7.23 (1H, dd, J = 8.8, 1.7 Hz), 7.35 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.64 (1H, d, J = 1.7 Hz), 8.04 (1H, br. s), 9.41 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 529 (M+H)⁺.

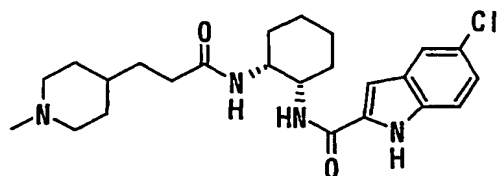
2) 上記の生成物 (210 mg) をジクロロメタン (1 ml) に溶解した溶液に、トリフルオロ酢酸 (1 ml) を室温にて加え、30 分間攪拌した。減圧下濃縮し、残さをジクロロメタン (5 ml) に溶解し、トリエチルアミン (111 μl)、酢酸 (68 μl)、35%ホルマリン (51 μl)、および水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム (126 mg) を室温にて加え4時間攪拌した。反応液にジクロロメタン (10 ml) および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (10 ml) を加え、有機層を分離し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残さを逆相HPLC (蟻酸水溶液 - アセトニトリル系) で精製し、得ら

れた固体を1規定塩酸水溶液－ジクロロメタン－メタノール系に溶解したのち、濃縮し、標題化合物（12mg）を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.30–1.93 (12H, m), 2.25–2.38 (1H, m), 2.70 (3H, d, $J=4.9\text{Hz}$), 2.87–2.93 (2H, m), 3.34–3.44 (2H, m), 4.13 (2H, br. s), 6.20 (1H, d, $J=15.5\text{Hz}$), 6.55 (1H, dd, $J=15.5, 5.9\text{Hz}$), 7.18 (1H, dd, $J=8.8, 2.1\text{Hz}$), 7.20 (1H, d, $J=1.5\text{Hz}$), 7.43 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.67 (1H, d, $J=2.1\text{Hz}$), 8.01 (1H, br, $J=7.6\text{Hz}$), 8.29 (1H, br, $J=7.1\text{Hz}$), 10.40 (1H, br. s), 11.89 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 443 ($M+H$) $^+$.

[実施例84] (±)-cis- N^1 -[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]- N^2 -[3-(1-メチルピペリジン-4-イル)プロピオニル]-1,2-シクロヘキサンジアミン 塩酸塩



1) 実施例83の1)と同様の方法で、1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-[2-(メトキシカルボニル)エチル]ピペリジン (J. Med. Chem., 1998年, 41巻, 2492頁) から、(±)-cis- N^1 -[3-[1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イル]プロピオニル]- N^2 -[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]-1,2-シクロヘキサンジアミンを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.00–1.17 (2H, m), 1.30–

1. 80 (1H, m), 1. 44 (9H, s), 1. 80-1. 95 (1H, m), 2. 10-2. 23 (1H, m), 2. 29 (2H, t, $J=7.8$ Hz), 2. 50-2. 70 (2H, m), 3. 90-4. 18 (3H, m), 4. 23 (1H, br. s), 6. 05 (1H, br, $J=6.0$ Hz), 6. 85 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 7. 22 (1H, dd, $J=8.8, 1.8$ Hz), 7. 37 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7. 62 (1H, d, $J=1.8$ Hz), 7. 89 (1H, br. s), 9. 59 (1H, s).

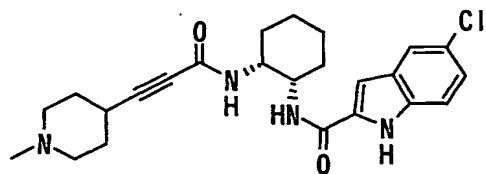
MS (ESI) m/z : 531 ($M+H$)⁺.

2) 実施例83の2)と同様の方法で、上記の生成物から標題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO- d_6) δ : 1. 20-1. 90 (15H, m), 2. 10-2. 26 (1H, m), 2. 55 (3H, s), 2. 55-2. 70 (2H, m), 3. 21 (2H, t, $J=12.0$ Hz), 4. 00-4. 16 (2H, m), 7. 18 (1H, dd, $J=8.8, 2.2$ Hz), 7. 21 (1H, s), 7. 44 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7. 70 (1H, d, $J=2.2$ Hz), 7. 82 (1H, br, $J=6.9$ Hz), 8. 11 (1H, br, $J=7.6$ Hz), 10. 02 (1H, br. s), 11. 94 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 445 ($M+H$)⁺.

[実施例85] (±)-cis-N¹-[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]-N²-[(1-メチルピペリジン-4-イル)プロピオロイル]-1, 2-シクロヘキサンジアミン



1) 実施例83の1)と同様の方法で、1-(tert-ブトキシカルボニル)

－4－（メトキシカルボニルエチニル）ピペリジンから、（±）－cis－N¹－[[1－（tert－ブトキシカルボニル）ピペリジン－4－イル]プロピオロイル]－N²－[(5－クロロインドール－2－イル)カルボニル]－1, 2－シクロヘキサンジアミンを得た。

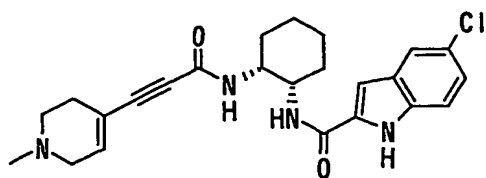
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.30-1.82 (12H, m), 1.38 (9H, s), 2.68-2.78 (1H, m), 2.96-3.10 (2H, m), 3.56-3.66 (2H, m), 4.00-4.20 (2H, m), 7.16 (1H, s), 7.18 (1H, dd, J=8.6, 2.0 Hz), 7.43 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.70 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.91 (1H, br, J=7.3 Hz), 8.25 (1H, br, J=7.8 Hz), 11.81 (1H, s).

2) 実施例83の2)と同様の方法で、上記の生成物から標題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.30-1.45 (2H, m), 1.45-1.70 (6H, s), 1.70-1.82 (4H, m), 1.90-2.03 (2H, m), 2.10 (3H, s), 2.40-2.52 (1H, m), 2.52-2.62 (2H, m), 4.04-4.18 (2H, m), 7.15 (1H, s), 7.18 (1H, dd, J=8.8, 2.0 Hz), 7.43 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.71 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.92 (1H, br, J=7.3 Hz), 8.25 (1H, br, J=7.8 Hz), 11.83 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 441 (M+H)⁺.

[実施例86] (±)－cis－N¹－[(5－クロロインドール－2－イル)カルボニル]－N²－[(1－メチル－1, 2, 3, 6－テトラヒドロピリジン－4－イル)プロピオロイル]－1, 2－シクロヘキサンジアミン



1) 実施例 83 の 1) と同様の方法で、1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-(メトキシカルボニルエチニル)-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジンから、(±)-cis-N¹-[[1-(tert-ブトキシカルボニル)-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル] プロピオロイル]-N²-[(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル]-1, 2-シクロヘキサンジアミンを得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.35-1.82 (8H, m), 1.39 (9H, s), 2.15-2.23 (2H, m), 3.40 (2H, t, J=5.4 Hz), 3.92 (2H, br. s), 4.14 (2H, br. s), 6.29 (1H, br. s), 7.16 (1H, s), 7.18 (1H, dd, J=8.7, 2.1 Hz), 7.43 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.71 (1H, d, J=2.1 Hz), 7.92 (1H, br, J=7.3 Hz), 8.40 (1H, br, J=8.3 Hz), 11.80 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 525 (M+H)⁺.

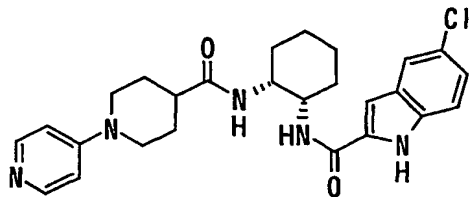
2) 実施例 83 の 2) と同様の方法で、上記の生成物から標題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.30-1.46 (2H, m), 1.46-1.84 (6H, s), 2.15-2.25 (2H, m), 2.21 (3H, s), 2.42 (2H, t, J=5.6 Hz), 2.89-2.97 (2H, m), 4.13 (2H, br. s), 6.25 (1H, br. s), 7.15 (1H, s), 7.17 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.43 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.70 (1H, s), 7.97 (1H, br, J=7.8 Hz), 8.41 (1H, br, J=7.8 Hz), 11.84 (1H,

s) .

MS (FAB) m/z : 439 (M+H)⁺.

【実施例87】 (±)-cis-N¹-[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]-N²-[[1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イル]カルボニル]-1,2-シクロヘキサンジアミン 塩酸塩



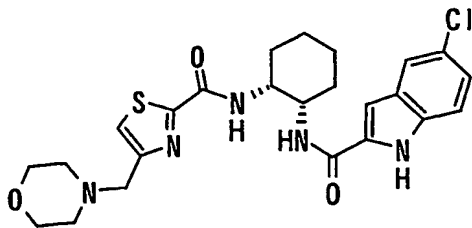
1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-カルボン酸 (Tetrahedron, 1998年, 44巻, 7095頁) (206mg) をジクロロメタン (50 ml) に懸濁し、氷冷下で塩化チオニル (144 μl) を加え30分攪拌した。反応液にトリエチルアミン (969 μl) を加えたのち、(±)-cis-N¹-[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]-1,2-シクロヘキサンジアミン 塩酸塩 (328mg) を加え室温で30分攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残さに水を加えたのち、溶液を減圧下で濃縮して析出した沈殿物をろ取し、標題化合物 (310mg) を淡褐色固体として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.30-2.00 (10H, m), 2.74 (1H, br. s), 3.18 (2H, q, J=12.3Hz), 4.03 (1H, br. s), 4.10-4.25 (3H, m), 7.15-7.55 (4H, m), 7.42 (1H, d, J=8.8Hz), 7.65 (1H, s), 7.91 (1H, d, J=8.8Hz), 8.20-8.35 (3H, m), 11.91 (1H, s), 13.47 (1H, br. s).

MS (FAB) m/z : 480 (M+H)⁺.

【実施例88】 (±)-cis-N¹-[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]-N²-[[4-(モルホリノメチル)チアゾール-2-イル]カ

ルボニル] - 1, 2-シクロヘキサンジアミン 塩酸塩

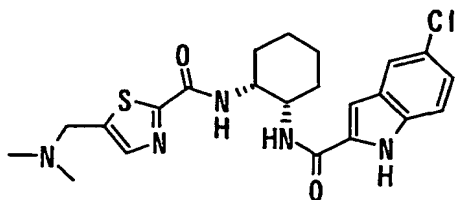


実施例 2 と同様の方法で、(±)-cis-N-[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]-1, 2-シクロヘキサンジアミン 塩酸塩と 4-(モルホリノメチル)チアゾール-2-カルボン酸 リチウム塩から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.35-1.55 (2H, m), 1.55-1.80 (4H, m), 1.95-2.15 (2H, m), 3.00-3.60 (4H, m), 3.85-4.00 (4H, m), 4.15-4.35 (2H, m), 4.40-4.65 (2H, m), 7.18 (1H, dd, $J=8.8, 2.1\text{Hz}$), 7.30 (1H, s), 7.41 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.65 (1H, d, $J=2.1\text{Hz}$), 8.19 (1H, s), 8.35-8.50 (2H, m), 11.01 (1H, br. s), 11.94 (1H, br. s).

MS (FAB) m/z : 502 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[実施例 89] (±)-cis-N¹-[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]-N²-[[5-[(N, N-ジメチルアミノ)メチル]チアゾール-2-イル]カルボニル]-1, 2-シクロヘキサンジアミン 塩酸塩

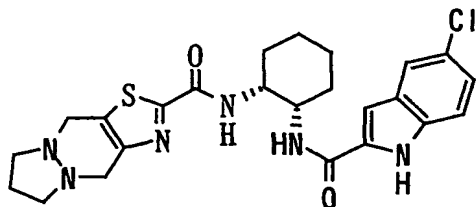


実施例 2 と同様の方法で、(±)-cis-N-[(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] -1, 2-シクロヘキサンジアミン 塩酸塩と 5-[(N, N-ジメチルアミノ) メチル] チアゾール-2-カルボン酸 リチウム塩から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.35-1.55 (2H, m), 1.55-1.80 (4H, m), 1.85-2.10 (2H, m), 2.72 (6H, br. s), 4.17-4.35 (2H, m), 4.62 (2H, br. s), 7.16-7.10 (2H, m), 7.43 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.71 (1H, d, $J=1.7\text{ Hz}$), 8.10 (1H, s), 8.15 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 8.52 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 10.70-10.80 (1H, br), 11.86 (1H, br. s).

MS (FAB) m/z : 460 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[実施例 90] (±)-cis-N¹-[(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] -N²-[(4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-5, 6-トリメチレンチアゾロ [4, 5-d] ピリダジン-2-イル) カルボニル] -1, 2-シクロヘキサンジアミン 塩酸塩



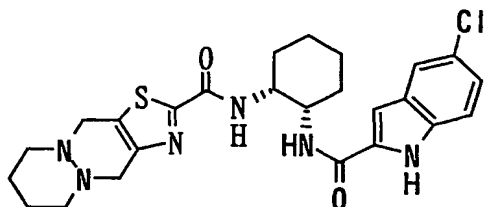
実施例 2 と同様の方法で、(±)-cis-N-[(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] -1, 2-シクロヘキサンジアミン 塩酸塩および 4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-5, 6-トリメチレンチアゾロ [4, 5-d] ピリダジン-2-カルボン酸 リチウム塩から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.35-1.50 (2H, m), 1.61 (4H, br. s), 1.80-2.00 (2H, m), 2.27 (2H, b

r. s), 2.80–4.80 (10H, m), 7.14 (1H, d, $J=1.5$ Hz), 7.17 (1H, dd, $J=8.5, 2.0$ Hz), 7.41 (1H, d, $J=8.5$ Hz), 7.70 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 8.09 (1H, d, $J=7.3$ Hz), 8.44 (1H, br. s), 11.81 (1H, br. s).

MS (FAB) m/z : 499 ($M+H$)⁺.

[実施例91] (±)-cis-N¹-[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]-N²-[(4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-5, 6-テトラメチレンチアゾロ[4, 5-d]ピリダジン-2-イル)カルボニル]-1, 2-シクロヘキサンジアミン 塩酸塩



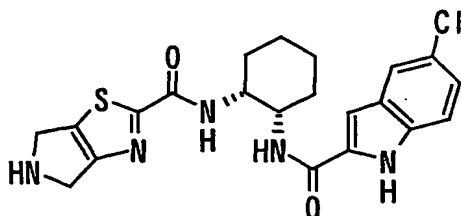
実施例2と同様の方法で、4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-5, 6-テトラメチレンチアゾロ[4, 5-d]ピリダジン-2-カルボン酸 リチウム塩と (±)-cis-N-[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]-1, 2-シクロヘキサンジアミン塩酸塩から標題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.35–1.55 (2H, m), 1.55–2.10 (10H, m), 2.80–4.80 (10H, m), 7.10–7.25 (2H, m), 7.42 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.72 (1H, d, $J=1.7$ Hz), 8.12 (1H, br. s), 8.41 (1H, br. s), 11.83 (1H, br. s).

MS (FAB) m/z : 513 ($M+H$)⁺.

[実施例92] (±)-cis-N¹-[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]-N²-[(4, 6-ジヒドロ-5H-ピロロ[3, 4-d]チア

ゾール-2-イル) カルボニル] -1, 2-シクロヘキサンジアミン 塩酸塩



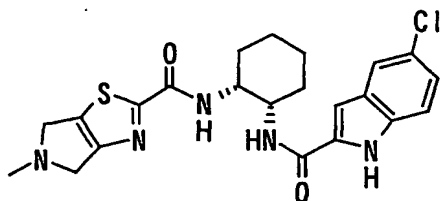
アルゴン雰囲気下、2-ブromo-5-tert-ブトキシカルボニル-4, 6-ジヒドロ-5H-ピロロ[3, 4-d]チアゾール(171mg)をジエチルエーテル(5ml)に溶解させ-78℃でn-ブチルリチウム(1.60規定ヘキサン溶液, 385 μ l)を滴下した。-78℃で10分間攪拌した後、炭酸ガスを20分間吹き込んだ後、室温まで昇温した。反応液を減圧下濃縮した後、N, N-ジメチルホルムアミド(10ml)に溶解し、(±)-cis-N-[5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]-1, 2-シクロヘキサンジアミン 塩酸塩(184mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物(76mg)及び1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩(215mg)を加え、3日間室温で攪拌した。反応液を濃縮しジクロロメタンおよび飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、有機層を分離し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(メタノール:ジクロロメタン=3:97)にて精製し、(±)-cis-N¹-[5-tert-ブトキシカルボニル-4, 6-ジヒドロ-5H-ピロロ[3, 4-d]チアゾール-2-イル)カルボニル]-N²-[5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]-1, 2-シクロヘキサンジアミン(44mg)を得た。これに飽和塩酸エタノール溶液(5ml)を加えて、室温で1時間攪拌し、反応液を濃縮後、酢酸エチルを加えて固化し、粉末を濾取し、標題化合物(31mg)を無色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.35-1.52 (2H, m), 1.55-1.80 (4H, m), 1.82-2.05 (2H, m), 4.22 (1

H, br. s), 4.28 (1H, br. s), 4.38 (2H, s), 4.56 (2H, s), 7.14–7.20 (2H, m), 7.42 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.71 (1H, d, $J=1.7\text{ Hz}$), 8.10 (1H, d, $J=7.1\text{ Hz}$), 8.45 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 10.10–10.50 (2H, br), 11.83 (1H, br. s).

MS (FAB) m/z : 444 ($M+H$)⁺.

[実施例93] (1S, 2R)-N¹-[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]-N²-[(5-メチル-4, 6-ジヒドロ-5H-ピロロ[3, 4-d]チアゾール-2-イル)カルボニル]-1, 2-シクロヘキサンジアミン 塩酸塩



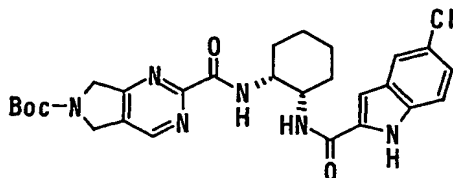
実施例2と同様の方法で、(1S, 2R)-N¹-[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]-1, 2-シクロヘキサンジアミンと5-メチル-4, 6-ジヒドロ-5H-ピロロ[3, 4-d]チアゾール-2-カルボン酸リチウム塩から標題化合物を得た。

$[\alpha]_D +110^\circ$ (24.8°C, $c=1.20$, DMSO).

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.35–1.50 (2H, m), 1.63 (4H, br. s), 1.85–2.10 (2H, m), 3.02 (3H, br. s), 4.15–4.80 (6H, m), 7.10–7.22 (2H, m), 7.42 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.71 (1H, d, $J=1.7\text{ Hz}$), 8.10 (1H, d, $J=6.8\text{ Hz}$), 8.46 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 11.83 (1H, br. s), 11.97 (1H, br. s).

MS (FAB) m/z : 458 (M+H)⁺.

[実施例94] (±)-cis-N¹-[[6-(tert-ブトキシカルボニル)-5,7-ジヒドロピロロ[3,4-d]ピリミジン-2-イル]カルボニル]-N²-[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]-1,2-シクロヘキサンジアミン

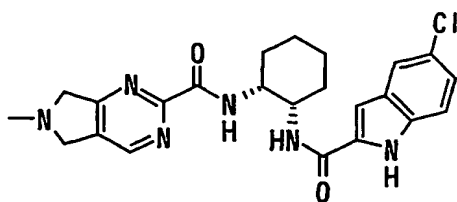


6-(tert-ブトキシカルボニル)-5,7-ジヒドロ-2-メトキシカルボニルピロロ[3,4-d]ピリミジンを水酸化リチウムにて加水分解したのち、実施例2と同様の方法で、(±)-cis-N-[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]-1,2-シクロヘキサンジアミン 塩酸塩と反応させ標題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.54 (9H, s), 1.55-2.30 (8H, m), 4.23 (1H, br. s), 4.53 (1H, br. s), 4.74-4.83 (4H, m), 6.99 (1H, d, J=1.5 Hz), 7.19 (1H, dd, J=8.8, 2.1 Hz), 7.34 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.62 (1H, d, J=2.1 Hz), 8.11 (1H, br. s), 8.48-8.53 (1H, br), 8.70-8.76 (1H, br), 9.60-9.70 (1H, br).

MS (ESI) m/z : 539 (M+H)⁺.

[実施例95] (±)-cis-N¹-[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]-N²-[[5,7-ジヒドロ-6-メチルピロロ[3,4-d]ピリミジン-2-イル]カルボニル]-1,2-シクロヘキサンジアミン 塩酸塩

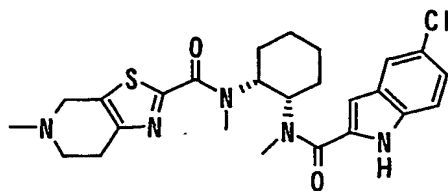


実施例 83 の 2) と同様の方法で、(±)-cis-N¹-[[6-(tert-ブトキシカルボニル)-5,7-ジヒドロピロロ[3,4-d]ピリミジン-2-イル]カルボニル]-N²-[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]-1,2-シクロヘキサンジアミンから標題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.40-1.55 (2H, m), 1.55-1.75 (4H, m), 1.80-2.05 (2H, m), 2.98 (3H, br. s), 4.28 (2H, br. s), 4.65 (4H, br. s), 7.14-7.20 (2H, m); 7.41 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.69 (1H, d, J=2.0 Hz), 8.17 (1H, d, J=6.9 Hz), 8.65 (1H, d, J=8.3 Hz), 8.93 (1H, s), 11.73 (1H, br. s), 11.82 (1H, br. s).

MS (FAB) m/z: 453 (M+H)⁺.

[実施例 96] (±)-cis-N¹-[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]-N¹, N²-ジメチル-N²-[(5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]-1,2-シクロヘキサンジアミン



5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-カルボン酸 リチウム塩 (653mg) をジクロロメタン (10ml) に

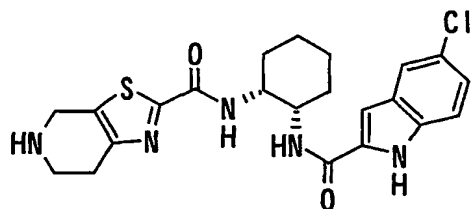
懸濁し、1規定塩酸エタノール溶液（3.2 ml）を加えて数分攪拌したのち、溶媒を減圧下に留去した。残さにクロロホルム（15 ml）を加え、塩化チオニル（7 ml）、N, N-ジメチルホルムアミド（1滴）を加え、65℃で4時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、残さに（±）-cis-N¹-[(1-ベンゼンスルホニル-5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]-N¹, N²-ジメチル-1, 2-シクロヘキサンジアミン（847 mg）のジクロロメタンとピリジンとの等量混合溶液（14 ml）を加え、室温で一晩攪拌した。反応液に水を加え有機層を分離し、水洗いのち、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残さをシリカゲルを担体とするフラッシュカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン：メタノール＝47：3）で精製した。得られた淡黄色固体をメタノール（10 ml）に溶解し、水酸化カリウム（98 mg）を加え、室温で10時間攪拌した。溶媒を減圧下に留去し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、ジクロロメタンで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。残さをシリカゲルを担体とするフラッシュカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン：メタノール＝47：3）で精製したのち、得られた淡黄色固体をジクロロメタン（5 ml）に溶かし、1規定塩酸エタノール溶液（528 μl）を加えた。酢酸エチルを加え溶媒を減圧下に留去し、標題化合物（267 mg）を白色固体として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.59-2.07 (8H, m), 2.82 (3H, m), 3.07-3.48 (10H, m), 4.26-4.50 (2H, m), 4.94 (1H, s), 5.27 (1H, br. s), 6.61 (1H, s), 7.13 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.43 (1H, br. s), 7.57 (1H, s), 11.25 (1H, br. s), 12.90 (1H, br. s).

MS (ESI) m/z: 500 (M+H)⁺.

[実施例97] (±)-cis-N¹-[(5-クロロインドール-2-イル)

カルボニル] -N²- [(4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] -1, 2-シクロヘキサンジアミン 塩酸塩

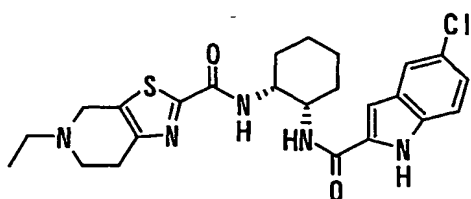


実施例2と同様の方法で、(±)-cis-N-[(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] -1, 2-シクロヘキサンジアミン 塩酸塩と5-(tert-ブトキシカルボニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボン酸 リチウム塩から標題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.39-1.52 (2H, m), 1.62 (4H, br. s), 1.86-2.09 (2H, m), 3.03 (2H, br. s), 3.40-3.47 (2H, m), 4.17-4.32 (2H, m), 4.44 (2H, s), 7.15 (1H, s), 7.17 (1H, dd, J=8.6, 2.0 Hz), 7.41 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.71 (1H, s), 8.10-8.15 (1H, m), 8.40-8.47 (1H, m), 9.69 (2H, br. s), 11.85 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 458 (M+H)⁺.

[実施例98] (±)-cis-N¹-[(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] -N²-[(5-エチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] -1, 2-シクロヘキサンジアミン 塩酸塩

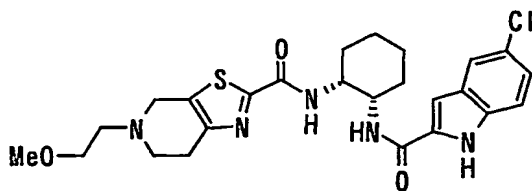


実施例 52 と同様の方法で、(±)-cis-N¹-[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]-N²-[(4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]-1,2-シクロヘキサンジアミン 塩酸塩をよう化エチルでエチル化し、標題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.31 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.45 (2H, br. s), 1.62 (4H, br. s), 1.82-2.10 (2H, m), 3.00-3.52 (5H, m), 3.71 (1H, br. s), 4.15-4.50 (3H, m), 4.68-4.82 (1H, m), 7.15 (1H, s), 7.17 (1H, dd, J=8.8, 2.0 Hz), 7.41 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.71 (1H, d, J=2.0 Hz), 8.14 (1H, br. s), 8.36-8.55 (1H, m), 11.32 (1H, br. s), 11.86 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 486 (M+H)⁺.

[実施例 99] (±)-cis-N¹-[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]-N²-[[5-(2-メトキシエチル)-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル]カルボニル]-1,2-シクロヘキサンジアミン 塩酸塩



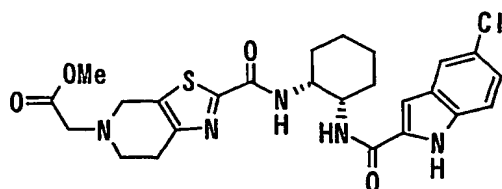
実施例 52 と同様の方法で、(±)-cis-N¹-[(5-クロロインドール

ル-2-イル)カルボニル] -N²-[(4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]-1, 2-シクロヘキサンジアミン 塩酸塩と2-メトキシエチルブロミドから標題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.44 (2H, br. s), 1.62 (4H, br. s), 1.85-2.10 (2H, m), 2.76-3.21 (6H, m), 3.28 (3H, s), 3.64 (2H, br. s), 4.00-4.52 (4H, m), 7.14 (1H, s), 7.17 (1H, dd, J=8.8, 2.0 Hz), 7.41 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.70 (1H, d, J=2.0 Hz), 8.08-8.20 (1H, m), 8.36-8.48 (1H, m), 11.84 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 516 (M+H)⁺.

[実施例100] (±)-cis-N¹-[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]-N²-[(5-メトキシカルボニルメチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]-1, 2-シクロヘキサンジアミン



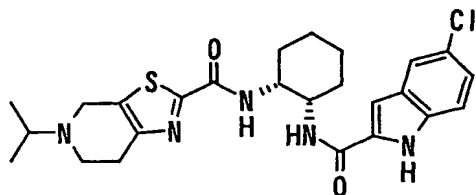
実施例52と同様の方法で、(±)-cis-N¹-[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]-N²-[(4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]-1, 2-シクロヘキサンジアミン 塩酸塩とプロモ酢酸メチルから標題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.52-1.98 (7H, m), 2.17 (1H, br. s), 2.87-3.10 (4H, m), 3.49 (2H, s), 3.76 (3H, s), 3.93 (1H, d, J=15.4 Hz), 3.

9.9 (1H, d, $J=15.4$ Hz), 4.22 (1H, br. s), 4.45 (1H, br. s), 6.86 (1H, d, $J=1.2$ Hz), 7.18 (1H, dd, $J=8.8, 2.0$ Hz), 7.33 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.58–7.63 (2H, m), 7.87 (1H, br. s), 9.88 (1H, br. s).

MS (FAB) m/z : 530 ($M+H$)⁺.

【実施例101】 (±)-cis-N¹-[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]-N²-[(5-イソプロピル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]-1,2-シクロヘキサンジアミン 塩酸塩

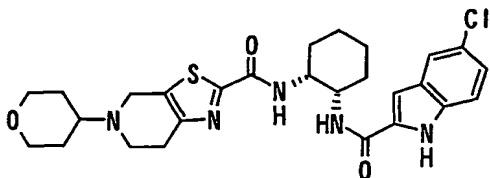


実施例45と同様の方法で、(±)-cis-N¹-[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]-N²-[(4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]-1,2-シクロヘキサンジアミン 塩酸塩とアセトンから標題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.18–1.73 (8H, m), 1.81–2.10 (2H, m), 2.97–3.16 (1H, m), 3.20–3.41 (2H, m), 3.52–3.80 (2H, m), 4.19–4.31 (2H, m), 4.34–4.77 (2H, m), 7.17 (1H, s), 7.18 (1H, dd, $J=8.8, 2.0$ Hz), 7.42 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.71 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 8.15 (1H, br. s), 8.28–8.51 (1H, m), 11.31 (1H, br. s), 11.86 (1H, s).

MS (FAB) m/z : 500 (M+H)⁺.

[実施例102] (±)-cis-N¹-[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]-N²-[[5-(2,3,5,6-テトラヒドロ-4H-ピラン-4-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル]カルボニル]-1,2-シクロヘキサンジアミン 塩酸塩

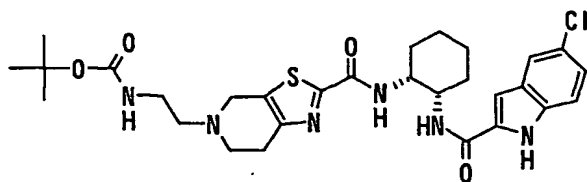


実施例45と同様の方法で、(±)-cis-N¹-[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]-N²-[(4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]-1,2-シクロヘキサンジアミン 塩酸塩およびテトラヒドロ-4H-ピラン-4-オンから標題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.30-3.56 (19H, m), 3.70-4.01 (3H, m), 4.17-4.30 (2H, m), 4.32-4.80 (1H, m), 7.15 (1H, s), 7.17 (1H, dd, J=8.6, 2.0Hz), 7.41 (1H, d, J=8.6Hz), 7.71 (1H, d, J=2.0Hz), 8.14 (1H, br. s), 8.39 (1H, br. s), 11.84 (1H, s).

MS (FAB) m/z : 542 (M+H)⁺.

[実施例103] (±)-cis-N¹-[[5-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)エチル]-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル]カルボニル]-N²-[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]-1,2-シクロヘキサンジアミン

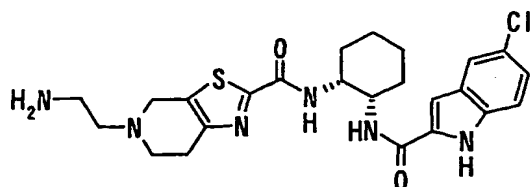


実施例 45 と同様の方法で、(±)-cis-N¹-[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]-N²-[(4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]-1, 2-シクロヘキサンジアミン 塩酸塩およびN-(tert-ブトキシカルボニル)アミノアセトアルデヒド(J. Org. Chem., 1988年, 53巻, 3457頁)から標題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.44 (9H, s), 1.54-1.98 (7H, m), 2.10-2.20 (1H, m), 2.74 (2H, br. s), 2.92 (4H, br. s), 3.34 (2H, br. s), 3.84 (2H, br. s), 4.21 (1H, br. s), 4.45 (1H, br. s), 6.86 (1H, s), 7.19 (1H, dd, J=8.8, 2.0 Hz), 7.33 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.57-7.63 (2H, m), 7.81 (1H, br. s), 9.66 (1H, br. s).

MS (FAB) m/z: 601 (M+H)⁺.

[実施例 104] (±)-cis-N¹-[[5-(2-アミノエチル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル]カルボニル]-N²-[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]-1, 2-シクロヘキサンジアミン 塩酸塩

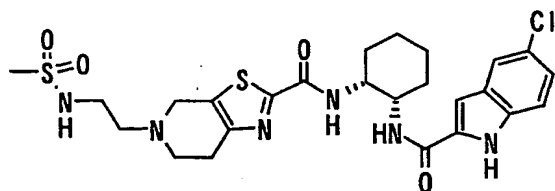


(±)-cis-N¹-[[5-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)エチル]-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル]カルボニル]-N²-[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]-1,2-シクロヘキサンジアミン (450mg) をジクロロメタン (5ml) に溶解し、エタノール性飽和塩酸 (30ml) を加え室温で1分攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残さに酢酸エチルを加え析出した固体をろ取り標題化合物 (367mg) を淡黄色非晶質固体として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.38-1.50 (2H, m), 1.61 (4H, br. s), 1.85-2.08 (2H, m), 3.00-4.62 (12H, m), 7.14 (1H, s), 7.16 (1H, dd, J=8.8, 2.0Hz), 7.41 (1H, d, J=8.8Hz), 7.69 (1H, d, J=2.0Hz), 8.12 (1H, d, J=6.6Hz), 8.15-8.68 (4H, m), 11.85 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 501 (M+H)⁺.

【実施例105】 (±)-cis-N¹-[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]-N²-[[5-[2-(メタンサルホニルアミノ)エチル]-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル]カルボニル]-1,2-シクロヘキサンジアミン 塩酸塩



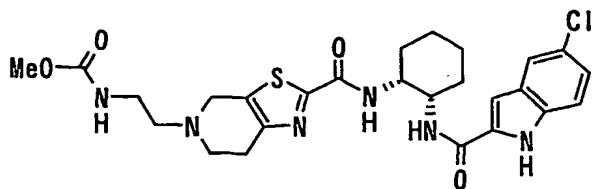
(±)-cis-N¹-[[5-(2-アミノエチル)-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル]カルボニル]-N²-[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]-1,2-シクロヘキサンジアミン 塩酸塩 (110mg) をピリジン (3ml) に溶解し、塩化メタンス

ルホニル (30 μ l) を加えたのち、室温で一晩攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残さにジクロロメタン：メタノール＝85：15の溶液と水を加え分液操作をおこなったのち、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン：メタノール＝100：3）により精製し、淡黄色泡状物質を得た。これを1規定塩酸（0.3ml）に懸濁し、溶液を減圧下濃縮すると標題化合物（63mg）を淡黄色泡状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.38–1.50 (2H, m), 1.55–1.70 (4H, m), 1.86–2.05 (2H, m), 2.97 (3H, s), 3.02–3.25 (2H, m), 3.30–3.60 (5H, m), 3.78 (1H, br. s), 4.18–4.30 (2H, m), 4.45–4.86 (2H, m), 7.14 (1H, s), 7.16 (1H, dd, $J=8.8, 2.0\text{Hz}$), 7.40 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.41 (1H, br. s), 7.69 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 8.09 (1H, br. s), 8.43 (1H, br. s), 11.18 (1H, br. s), 11.82 (1H, s).

MS (FAB) m/z : 579 ($M+H$) $^+$.

[実施例106] (±)-cis- N^1 -[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]- N^2 -[[5-[2-(メトキシカルボニルアミノ)エチル]-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]-1,2-シクロヘキサンジアミン 塩酸塩



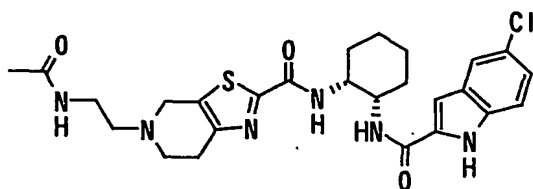
(±)-cis- N^1 -[[5-(2-アミノエチル)-4,5,6,7-テ

トラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル] カルボニル] -N²-
 [(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] -1, 2-シクロヘキサ
 ジアミン 塩酸塩 (144mg) をピリジン (3ml) に溶解し、トリエチルア
 ミン (138μl) を加えたのち、室温で5分攪拌した。この溶液に、メタノ
 ール (20μl) を含むテトラヒドロフラン (1ml) にトリホスゲン (49
 mg) を加えて調整した溶液を室温で滴下し1時間攪拌した。反応液を減圧下濃
 縮し、残さにジクロロメタン：メタノール=9：1に溶解し水を加えて分液した
 のち、有機層を分取して無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去
 し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン：メタノール
 =100：3) により精製し、無色泡状物質を得た。これを1規定塩酸 (0.2
 ml) に懸濁し、溶液を減圧下濃縮すると標題化合物 (60mg) を淡黄色泡状
 物質として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.38-1.50 (2H, m), 1.61 (4H, br. s), 1.85-2.04 (2H, m), 2.80-3.49 (8H, m), 3.52 (3H, s), 3.62-4.91 (4H, m), 7.14 (1H, s), 7.16 (1H, dd, J=8.8, 2.0Hz), 7.37 (1H, br. s), 7.40 (1H, d, J=8.8Hz), 7.70 (1H, s), 8.11 (1H, d, J=6.8Hz), 8.40 (1H, br. s), 11.05 (1H, br. s), 11.82 (1H, br. s).

MS (FAB) m/z : 559 (M+H)⁺.

[実施例107] (±)-cis-N¹-[[5-[2-(アセチルアミノ)エ
 チル]-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-
 イル] カルボニル] -N²-[(5-クロロインドール-2-イル) カルボニ
 ル] -1, 2-シクロヘキサジアミン 塩酸塩



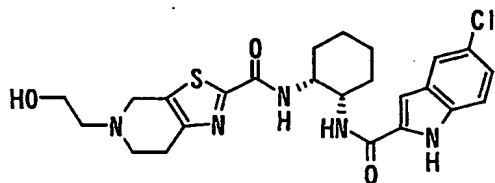
(±)-cis-N¹-[[5-(2-アミノエチル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル]カルボニル]-N²-[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]-1, 2-シクロヘキサンジアミン 塩酸塩 (90 mg) をN, N-ジメチルホルムアミド (3 ml) に溶解し、トリエチルアミン (65 μl)、無水酢酸 (22 μl) を加えたのち、室温で一晩攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残さにジクロロメタンと0.3規定水酸化ナトリウム水溶液を加え分液操作をおこなったのち有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン:メタノール=100:3) により精製し、無色泡状物質を得た。これを1規定塩酸 (0.3 ml) に懸濁し、溶液を減圧下濃縮すると標題化合物 (73 mg) を淡黄色泡状物質として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.39-1.52 (2H, m), 1.54-1.70 (4H, m), 1.83 (3H, s), 1.84-2.06 (2H, m), 3.02-3.87 (8H, m), 4.16-4.32 (2H, m), 4.40-4.52 (1H, m), 4.78-4.88 (1H, m), 7.14 (1H, s), 7.16 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.40 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.70 (1H, s), 8.07-8.17 (1H, m), 8.22-8.30 (1H, m), 8.38-8.52 (1H, m), 11.14 (1H, br. s), 11.83 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 543 (M+H)⁺.

[実施例108] (±)-cis-N¹-[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]-N²-[[5-(2-ヒドロキシエチル)-4, 5, 6, 7

ーテトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル] カルボニル] -
1, 2-シクロヘキサンジアミン

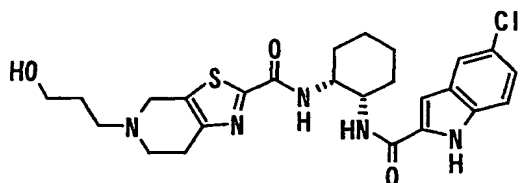


実施例 52 と同様の方法で、(±)-cis-N¹-[(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル]-N²-[(4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル]-1, 2-シクロヘキサンジアミン 塩酸塩と 2-ブロモエタノールから標題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.37-1.69 (6H, m), 1.86-2.03 (2H, m), 2.54-2.61 (2H, m), 2.75-2.86 (4H, m), 3.52-3.59 (2H, m), 3.75 (2H, s), 4.47 (1H, t, J=5.4 Hz), 7.12 (1H, s), 7.16 (1H, dd, J=8.8, 2.0 Hz), 7.40 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.70 (1H, s), 8.05-8.13 (1H, m), 8.28-8.35 (1H, m), 11.78 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 502 (M+H)⁺.

[実施例 109] (±)-cis-N¹-[(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル]-N²-[[5-(3-ヒドロキシプロピル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル] カルボニル]-1, 2-シクロヘキサンジアミン 塩酸塩

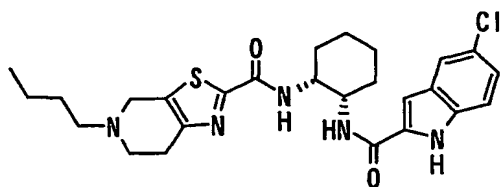


実施例 52 と同様の方法で、(±)-cis-N¹-[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]-N²-[(4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]-1, 2-シクロヘキサンジアミン 塩酸塩と 3-プロモプロパノールから標題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.45 (2H, br. s), 1.56-1.71 (4H, m), 1.87-2.10 (4H, m), 3.05-3.55 (7H, m), 3.70-3.80 (1H, m), 4.19-4.32 (2H, m), 4.40-4.50 (1H, m), 4.74-4.84 (1H, m), 7.12-7.20 (2H, m), 7.41 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.70 (1H, s), 8.08-8.16 (1H, m), 8.40-8.51 (1H, m), 10.98 (1H, br. s), 11.82 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 516 (M+H)⁺.

[実施例 110] (±)-cis-N¹-[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]-N²-[(5-ブチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]-1, 2-シクロヘキサンジアミン 塩酸塩



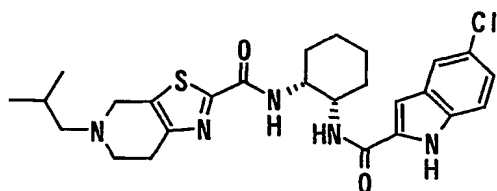
実施例 52 と同様の方法で、(±)-cis-N¹-[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]-N²-[(4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]-1, 2-シクロヘキサンジアミン 塩酸塩と n-ブチルプロミドから標題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 0.88 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.20-1.70 (10H, m), 1.87-2.05 (2H, m), 2.5

5-3.40 (8H, m), 4.16-4.30 (2H, m), 7.13 (1H, s), 7.16 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.40 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.69 (1H, s), 8.05-8.14 (1H, m), 8.35 (1H, br. s), 11.81 (1H, s).

MS (FAB) m/z : 514 ($M+H$)⁺.

[実施例111] (±)-cis-N¹-[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]-N²-[(5-イソブチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]-1,2-シクロヘキサジアミン 塩酸塩



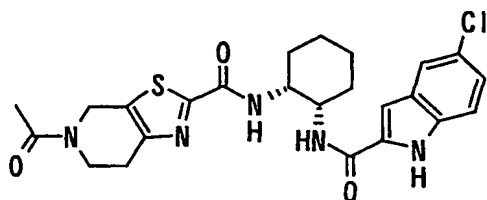
実施例52と同様の方法で、(±)-cis-N¹-[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]-N²-[(4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]-1,2-シクロヘキサジアミン 塩酸塩とよう化イソブチルから標題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 0.80-1.05 (7H, m), 1.38-1.50 (2H, m), 1.54-1.70 (4H, m), 1.89-2.02 (2H, m), 2.52-3.77 (8H, m), 4.18-4.31 (2H, m), 7.17 (1H, dd, $J=8.8, 2.0\text{ Hz}$), 7.40 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.69 (1H, s), 8.05-8.13 (1H, m), 8.27-8.53 (1H, m), 11.81 (1H, s).

MS (FAB) m/z : 514 ($M+H$)⁺.

[実施例112] (±)-cis-N¹-[(5-アセチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]-N²-

－〔（５－クロロインドール－２－イル）カルボニル〕－１，２－シクロヘキサ
ンジアミン



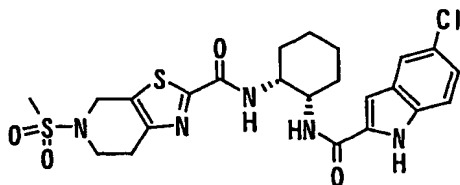
（±）－*c i s*－ N^1 －〔（５－クロロインドール－２－イル）カルボニル〕
－ N^2 －〔（４，５，６，７－テトラヒドロチアゾロ〔５，４－*c*〕ピリジン－
２－イル）カルボニル〕－１，２－シクロヘキサンジアミン 塩酸塩（１００
mg）を N ， N －ジメチルホルムアミド（３ml）に溶解し、トリエチルアミン
（８４μl）、無水酢酸（２９μl）を加えたのち、室温で３時間攪拌した。反
応液を減圧下濃縮し、残さにジクロロメタンと１規定塩酸を加え分液操作をおこ
なったのち有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去し、残
さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン：メタノール＝
１００：３）により精製し、標題化合物（８６mg）を淡黄色泡状物質として得
た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : １．５２－１．８５（５H, m）, １．９１
（２H, b r . s）, ２．１０－２．２８（４H, m）, ２．７７－３．００
（２H, m）, ３．７０－４．００（２H, m）, ４．１９－４．３８（１H,
m）, ４．４５（１H, b r . s）, ４．６８－４．９９（２H, m）, ６．８
５（１H, s）, ７．１７－７．２２（１H, m）, ７．３０－７．３９（１
H, m）, ７．５０－７．８４（３H, m）, ９．７２－１０．０５（１H,
m）.

MS (FAB) m/z : ５００ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

〔実施例１１３〕（±）－*c i s*－ N^1 －〔（５－クロロインドール－２－イ
ル）カルボニル〕－ N^2 －〔（５－メタンスルホニル－４，５，６，７－テトラ

ヒドロチアゾロ〔5, 4-c〕ピリジン-2-イル) カルボニル〕-1, 2-シクロヘキサンジアミン



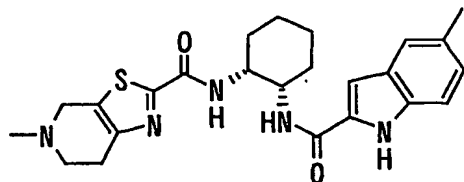
(±)-cis-N¹-〔(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル〕-N²-〔(4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ〔5, 4-c〕ピリジン-2-イル) カルボニル〕-1, 2-シクロヘキサンジアミン 塩酸塩 (100 mg) をピリジン (3 ml) に溶解し、トリエチルアミン (168 μl) 塩化メタンスルホニル (48 μl) を加えたのち、室温で一晩攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残さにジクロロメタンと1規定塩酸を加えて有機層を分取し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン：メタノール=100：1) により精製し、標題化合物 (79 mg) を淡黄色泡状物質として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.50-1.82 (5H, m), 1.90 (2H, br. s), 2.13 (1H, br. s), 2.89 (3H, s), 2.91-2.98 (2H, m), 3.60-3.70 (2H, m), 4.30 (1H, br. s), 4.44 (1H, br. s), 4.58 (2H, s), 6.87 (1H, s), 7.19 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.34 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.61 (3H, br. s), 9.91 (1H, br. s).

MS (FAB) m/z : 536 (M+H)⁺.

〔実施例114〕 (±)-cis-N¹-〔(5-メチルインドール-2-イル) カルボニル〕-N²-〔(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ〔5, 4-c〕ピリジン-2-イル) カルボニル〕-1, 2-シクロヘキサ

ンジアミン 塩酸塩

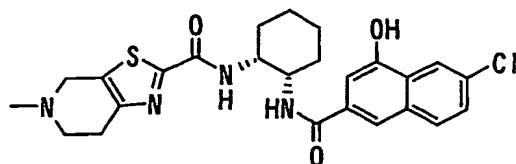


実施例6と同様の方法で、(±)-cis-N-[(5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]-1,2-シクロヘキサンジアミン 塩酸塩と5-メチルインドール-2-カルボン酸から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.35-1.50 (2H, m), 1.50-1.80 (4H, m), 1.85-2.07 (2H, m), 2.36 (3H, s), 2.88 (3H, s), 3.12 (2H, br. s), 3.53 (2H, br. s), 4.15-4.30 (2H, m), 4.30-4.80 (2H, br), 7.00 (1H, dd, $J=8.4, 1.5\text{Hz}$), 7.05 (1H, d, $J=1.5\text{Hz}$), 7.30 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.38 (1H, s), 8.00 (1H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 8.43 (1H, br. s), 11.45 (1H, br. s), 11.49 (1H, br. s).

MS (FAB) m/z : 452 ($\text{M}+\text{H}^+$).

【実施例115】 (±)-cis-N¹-[(6-クロロ-4-ヒドロキシナフタレン-2-イル)カルボニル]-N²-[(5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]-1,2-シクロヘキサンジアミン 塩酸塩

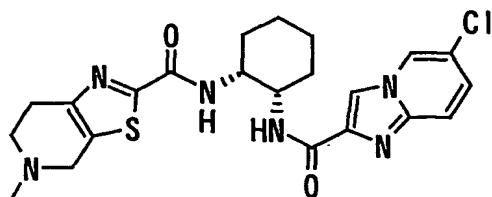


実施例 6 と同様の方法で、(±)-cis-N-[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]-1, 2-シクロヘキサンジアミン 塩酸塩と 6-クロロ-4-ヒドロキシナフタレン-2-カルボン酸から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.44-1.63 (6H, m), 1.98-1.99 (2H, m), 2.87 (3H, s), 3.08 (2H, br. s), 3.52 (2H, br. s), 4.22 (2H, br. s), 4.74 (2H, br. s), 7.26 (1H, s), 7.55-7.57 (1H, m), 7.82 (1H, s), 7.99 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 8.10 (1H, s), 8.22 (1H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 8.49 (1H, br. s), 10.65 (1H, s), 11.33 (1H, br. s).

MS (FAB) m/z : 485 ($M+H$) $^+$.

[実施例 116] (±)-cis-N¹-[(6-クロロイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)カルボニル]-N²-[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]-1, 2-シクロヘキサンジアミン 塩酸塩



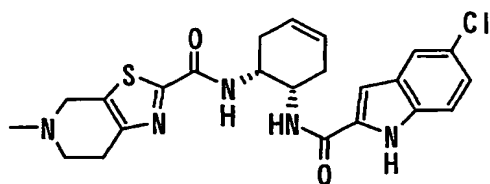
6-クロロイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-カルボン酸 エチルエステル (特表平11-500123) (150mg) をテトラヒドロフラン (4ml) に溶解し、水 (1ml) および水酸化リチウム (18mg) を室温で加え 1 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、粗製の 6-クロロイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-カルボン酸 リチウム塩を得た。これを N, N-ジメチルホルムアミド (4.0ml) に溶解し、(±)-cis-N-[(5-メチル-

4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] -1, 2-シクロヘキサンジアミン 塩酸塩 (232mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物 (180mg)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩 (256mg)、およびトリエチルアミン (371 μ l) を室温で加え3日間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残さに水および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出したのち、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下濃縮し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン:アセトン=1:1 \rightarrow ジクロロメタン:アセトン:メタノール=5:5:1) で精製し、白色固体を得た。これにジクロロメタン、メタノールおよび1規定塩酸水溶液を加え、減圧下濃縮して標題化合物 (224mg) を淡茶色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.35-1.51 (2H, m), 1.51-1.70 (4H, m), 1.86-2.05 (2H, m), 2.87 (3H, s), 3.00-3.15 (1H, m), 3.15-3.30 (1H, m), 3.35-3.50 (1H, m), 3.44 (1H, br. s), 3.65 (1H, br. s), 4.10-4.32 (2H, m), 4.32-4.45 (1H, m), 4.58-4.70 (1H, m), 7.60-7.70 (1H, m), 7.75 (1H, d, $J=9.5\text{ Hz}$), 8.50-8.60 (2H, m), 8.60-8.70 (1H, m), 9.08 (1H, d, $J=15.9\text{ Hz}$), 11.75-11.98 (1H, br).

MS (FAB) m/z : 473 ($M+H$) $^+$.

[実施例117] (±)-cis- N^1 -[(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル]- N^2 -[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル]-4-シクロヘキセン-1, 2-ジアミン 塩酸塩

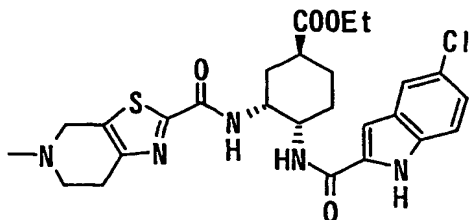


実施例 2 と同様の方法で、(±)-cis-N-[(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] -4-シクロヘキセン-1, 2-ジアミンと 5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボン酸 リチウム塩から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.43-2.34 (m, 4H), 2.50 (s, 3H), 3.11 (m, 2H), 3.42 (m, 1H), 3.65 (m, 1H), 4.20 (m, 1H), 4.30 (m, 2H), 4.64 (m, 1H), 5.66 (s, 2H), 7.02 (s, 1H), 7.15 (dd, 1H, $J=1.5, 8.8\text{ Hz}$), 7.39 (d, 1H, $J=8.5\text{ Hz}$), 7.68 (s, 1H), 8.34 (d, 1H, $J=8.5\text{ Hz}$), 8.69 (d, 1H, $J=8.8\text{ Hz}$), 11.72 (s, 1H).

MS (ESI) m/z : 470 ($M+H$) $^+$.

[実施例 118] (1R*, 2S*, 4R*)-N¹-[(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] -4-エトキシカルボニル-N²-[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] -1, 2-シクロヘキサンジアミン



(1R*, 2S*, 4R*)-N²-(tert-ブトキシカルボニル)-N¹-[(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] -4-エトキシカルボニル

−1, 2−シクロヘキサンジアミン (1.40 g) をエタノール (8 ml) に懸濁し、室温にて飽和塩酸エタノール溶液 (10 ml) を加え、12時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、(1R*, 2S*, 4R*)−N¹−[(5−クロロインドール−2−イル)カルボニル]−4−エトキシカルボニル−1, 2−シクロヘキサンジアミン 塩酸塩 (1.25 g) を無色固体として得た。

実施例2と同様の方法で、上記の生成物と5−メチル−4, 5, 6, 7−テトラヒドロチアゾロ [5, 4−c] ピリジン−2−カルボン酸 リチウム塩から標題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.29 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.52−1.80 (2H, m), 2.03−2.37 (4H, m), 2.53 (3H, s), 2.57−2.71 (1H, m), 3.73 and 3.78 (each 1H, each d, J=14.4 Hz), 4.08−4.17 (1H, m), 4.18 (2H, q, J=7.2 Hz), 4.55−4.65 (1H, m), 6.85 (1H, br. s), 7.21 (1H, dd, J=8.8, 2.0 Hz), 7.33 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.48 (1H, d, J=7.6 Hz), 7.63 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.98 (1H, d, J=7.6 Hz), 9.30 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 544 (M+H)⁺.

[実施例119] (1S, 2R, 4S)−N¹−[(5−クロロインドール−2−イル)カルボニル]−4−エトキシカルボニル−N²−[(5−メチル−4, 5, 6, 7−テトラヒドロチアゾロ [5, 4−c] ピリジン−2−イル)カルボニル]−1, 2−シクロヘキサンジアミン

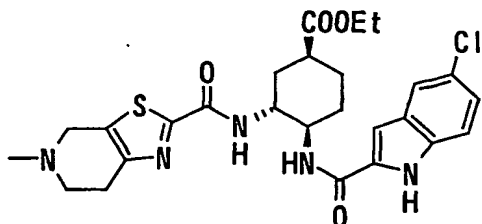
(1S, 2R, 4S)−N²−(tert−ブトキシカルボニル)−N¹−[(5−クロロインドール−2−イル)カルボニル]−4−エトキシカルボニル−1, 2−シクロヘキサンジアミン (4.2 g) をエタノール (25 ml) に懸濁し、室温にて飽和塩酸エタノール溶液 (55 ml) を加え、11時間攪拌し

た。減圧下溶媒を留去し、(1S, 2R, 4S) -N¹- [(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] -4-エトキシカルボニル-1, 2-シクロヘキサンジアミン 塩酸塩 (4.15 g) を無色固体として得た。

(1S, 2R, 4S) -N¹- [(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] -4-エトキシカルボニル-1, 2-シクロヘキサンジアミン 塩酸塩 (4.15 g) をN, N-ジメチルホルムアミド (40 ml) に溶解し、室温にて5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボン酸 リチウム塩 (2.86 g)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物 (1.72 g)、1-(3-ジメチルアミノプロピル) -3-エチルカルボジイミド 塩酸塩 (2.15 g) を加え、39時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残さに水を加え、クロロホルムで抽出したのち、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール=100：1) で精製し、標題化合物 (1.71 g) を無色アモルファスとして得た。

$[\alpha]_D -94^\circ$ (C=1.0, クロロホルム) .

[実施例120] (1R*, 2R*, 4S*) -N¹- [(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] -4-エトキシカルボニル-N²- [(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] -1, 2-シクロヘキサンジアミン



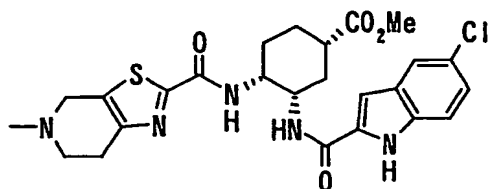
実施例118と同様の方法で、(1R*, 2R*, 4S*) -N²- (tert-ブトキシカルボニル) -N¹- [(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] -4-エトキシカルボニル-1, 2-シクロヘキサンジアミンを飽和塩酸

エタノール溶液で処理したのち、5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボン酸 リチウム塩と縮合させて、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.29 (3H, t, $J=7.10\text{ Hz}$), 1.43–1.86 (3H, m), 2.19–2.35 (2H, m), 2.46 (3H, s), 2.45–2.60 (1H, m), 2.67–2.80 (1H, m), 2.80–2.98 (4H, m), 3.58 and 3.71 (each 1H, each d, $J=15.2\text{ Hz}$), 3.80–3.95 (1H, m), 4.10–4.40 (3H, m), 6.86 (1H, br. s), 7.14–7.22 (1H, m), 7.22–7.34 (2H, m), 7.47 (1H, d, $J=6.8\text{ Hz}$), 7.60 (1H, s), 9.35 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 544 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[実施例121] (1R*, 2S*, 4S*)-N²-[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]-4-メトキシカルボニル-N¹-[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]-1, 2-シクロヘキサンジアミン

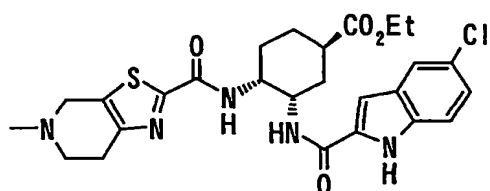


実施例118と同様の方法で、(1R*, 2S*, 4S*)-N¹-(tert-ブトキシカルボニル)-N²-[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]-4-メトキシカルボニル-1, 2-シクロヘキサンジアミンを飽和塩酸エタノール溶液で処理したのち、5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボン酸 リチウム塩と縮合させて、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.55–1.80 (3H, m), 1.80–2.20 (3H, m), 2.60–2.75 (1H, m), 2.92 (3H, s), 3.15–3.30 (1H, m), 3.30–3.50 (4H, m), 3.57 (3H, s), 3.55–3.70 (1H, m), 4.20–4.30 (1H, m), 4.30–4.40 (1H, m), 7.02 (1H, s), 7.17 (1H, dd, $J=8.5, 2.0\text{Hz}$), 7.41 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.71 (1H, s), 8.20–8.35 (1H, m), 8.35–8.45 (1H, m), 11.82 (1H, br).

MS (FAB) m/z : 530 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[実施例122] (1R*, 2S*, 4R*)- N^2 -[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]-4-エトキシカルボニル- N^1 -[(5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]-1,2-シクロヘキサンジアミン



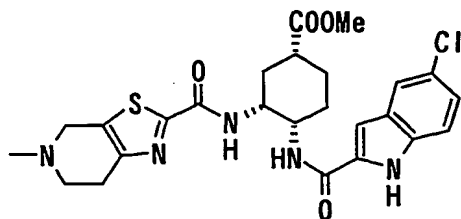
実施例118と同様の方法で、(1R*, 2S*, 4R*)- N^2 -(tert-ブトキシカルボニル)-4-エトキシカルボニル- N^1 -[(5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]-1,2-シクロヘキサンジアミンを飽和塩酸エタノール溶液で処理したのち、5-クロロインドール-2-カルボン酸と縮合させて、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.29 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1.82–2.30 (6H, m), 2.49 (3H, s), 2.62–2.73 (1H, m), 3.74–3.85 (2H, m), 3.85–3.93 (2H,

m), 3.71 (2H, s), 4.12–4.29 (3H, m), 4.49–4.59 (1H, m), 6.89 (1H, br. s), 7.21 (1H, dd, $J=8.8$ and 2.0 Hz), 7.32 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.33 (1H, br. s), 7.41 (1H, br. s), 7.62 (1H, br. s), 9.37 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 544 ($M+H$)⁺.

[実施例123] (1R*, 2S*, 4S*)-N¹-[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]-4-メトキシカルボニル-N²-[(5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]-1,2-シクロヘキサンジアミン 塩酸塩



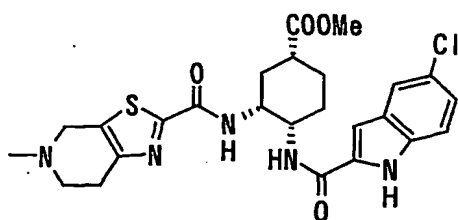
実施例118と同様の方法で、(1R*, 2S*, 4S*)-N¹-(tert-ブトキシカルボニル)-4-メトキシカルボニル-N²-[(5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]-1,2-シクロヘキサンジアミンを4規定塩酸ジオキサン溶液で処理したのち、5-クロロインドール-2-カルボン酸と縮合させて、標題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.65–1.80 (3H, m), 1.80–2.10 (2H, m), 2.15–2.25 (1H, m), 2.55–2.70 (1H, m), 2.89 (3H, s), 3.05–3.20 (1H, m), 3.30–3.50 (4H, m), 3.55–3.65 (1H, m), 3.62 (3H, s), 4.20–4.30 (1H, m), 4.35–4.45 (1H, m), 7.19 (1H, dd, $J=8.8$, 1.2 Hz), 7.23 (1H,

s), 7.43 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.73 (1H, s), 8.03 (1H, d, $J=6.8\text{ Hz}$), 8.73 (1H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 11.85 (1H, s).

MS (FAB) m/z : 530 ($M+H$)⁺.

[実施例124] (1S, 2R, 4R) -N¹- [(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] -4-メトキシカルボニル-N²- [(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] -1, 2-シクロヘキサンジアミン 塩酸塩

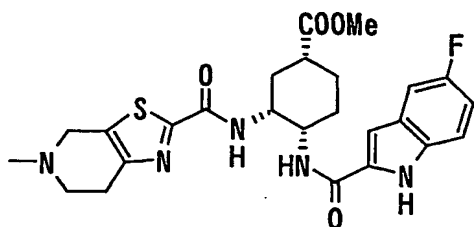


実施例118と同様の方法で、(1S, 2R, 4R) -N¹- (tert-ブトキシカルボニル) -4-メトキシカルボニル-N²- [(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] -1, 2-シクロヘキサンジアミンを4規定塩酸ジオキサン溶液で処理したのち、5-クロロインドール-2-カルボン酸と縮合させ、標題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.67-1.76 (3H, m), 1.88-1.91 (1H, m), 2.01 (1H, br. s), 2.13-2.22 (1H, m), 2.52-2.67 (4H, m), 2.86 (2H, br. s), 3.04 (2H, br. s), 3.33-3.41 (1H, m), 3.61 (3H, s), 4.22-4.36 (3H, m), 7.17-7.22 (2H, m), 7.42 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.72 (1H, s), 8.00 (1H, d, $J=6.9\text{ Hz}$), 8.68 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 11.80 (1H, s).

MS (FAB) m/z : 530 ($M+H$)⁺.

【実施例125】 (1S, 2R, 4R) -N¹- [(5-フルオロインドール-2-イル) カルボニル] -4-メトキシカルボニル-N²- [(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] -1, 2-シクロヘキサンジアミン 塩酸塩



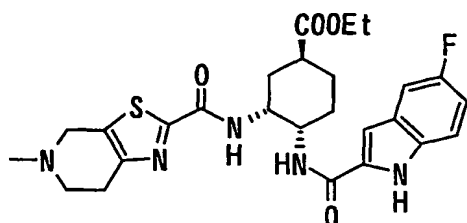
実施例118と同様の方法で、(1S, 2R, 4R) -N¹- (tert-ブトキシカルボニル) -4-メトキシカルボニル-N²- [(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] -1, 2-シクロヘキサンジアミンを4規定塩酸ジオキサン溶液で処理したのち、5-フルオロインドール-2-カルボン酸と縮合させ、標題化合物を得た。

¹H-NMR (CD₃OD) δ : 1.81-1.90 (3H, m), 2.09-2.17 (3H, m), 2.61 (3H, s), 2.60-2.63 (1H, m), 2.95 (2H, br. s), 3.10-3.12 (2H, m), 3.45-3.49 (1H, m), 3.69 (3H, s), 4.28-4.69 (3H, m), 6.99-7.04 (1H, m), 7.16 (1H, s), 7.29 (1H, dd, J=9.8, 2.5 Hz), 7.41 (1H, dd, J=8.8, 4.6 Hz).

MS (FAB) m/z : 514 ($M+H$)⁺.

【実施例126】 (1S, 2R, 4S) -4-エトキシカルボニル-N¹- [(5-フルオロインドール-2-イル) カルボニル] -N²- [(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル)

カルボニル] - 1, 2-シクロヘキサンジアミン

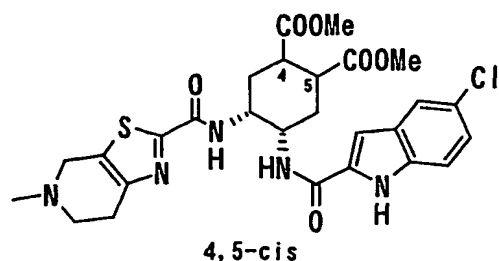


実施例118と同様の方法で、(1S, 2R, 4S)-N²-(tert-ブトキシカルボニル)-4-エトキシカルボニル-N¹-[(5-フルオロインドール-2-イル)カルボニル]-1, 2-シクロヘキサンジアミンを4規定塩酸ジオキサン溶液で処理したのち、5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボン酸 リチウム塩と縮合させ、標題化合物を得た。

¹H-NMR (CD₃OD) δ: 1.29 (3H, t, J=7.1Hz), 1.60-2.34 (6H, m), 2.53 (3H, s), 2.61-2.68 (1H, m), 2.80-2.88 (2H, m), 2.96-2.99 (2H, m), 3.75 (2H, s), 4.12-4.14 (1H, m), 4.18 (2H, q, J=7.1Hz), 4.59-4.60 (1H, m), 6.86 (1H, s), 6.99-7.04 (1H, m), 7.27-7.34 (2H, m), 7.47 (1H, d, J=7.1Hz), 7.92 (1H, d, J=5.6Hz), 9.13 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 528 (M+H)⁺.

[実施例127] (1R*, 2S*, 4R*, 5S*または1R*, 2S*, 4S*, 5R*)-4, 5-ビス(メトキシカルボニル)-N¹(またはN²)-[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]-N²(またはN¹)-[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)-1, 2-シクロヘキサンジアミン



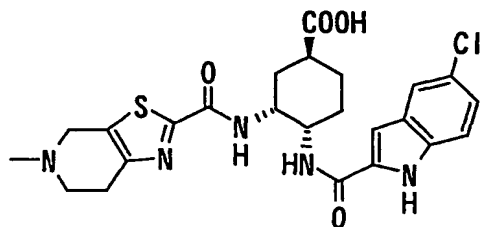
(1R*, 2S*, 4R*, 5S*または1R*, 2S*, 4S*, 5R*)-4, 5-ビス(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-1, 2-シクロヘキサンジカルボン酸 ジメチルエステル(350mg)をメタノール(30ml)に溶解し飽和塩酸メタノール溶液を加え室温で9時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、粗製の4, 5-ジアミノ-1, 2-シクロヘキサンジカルボン酸 ジメチルエステルを得た。これをN, N-ジメチルホルムアミド(50ml)に溶解し5-クロロインドール-2-カルボン酸(120mg)と1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩(180mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物(140mg)、N-メチルモルホリン(0.13ml)を加えて室温で17時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、残さに水を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(メタノール:ジクロロメタン=1:9)で精製し、粗製の(1R*, 2S*, 4R*, 5S*または1R*, 2S*, 4S*, 5R*)-4, 5-ビス(メトキシカルボニル)-N¹(またはN²)-[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]-1, 2-シクロヘキサンジアミン(190mg)を得た。これをN, N-ジメチルホルムアミド(50ml)に溶解し、5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボン酸 リチウム塩(280mg)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩(130mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物(210mg)を加えて室温で17時間攪拌した。減圧下溶媒を留去

し、残さに水を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（メタノール：ジクロロメタン＝１：９）およびプレパラティブクロマトグラフィーで精製し、標題化合物（２２ｍｇ）を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.97–1.99 (2H, m), 2.33–2.36 (2H, m), 2.39 (3H, s), 2.68–3.69 (8H, m), 3.88 (3H, s), 3.89 (3H, s), 4.18 (1H, br), 4.28 (1H, br), 7.01 (1H, s), 7.16–7.19 (2H, m), 7.40–7.42 (2H, m), 7.74 (1H, s), 11.81 (1H, s)

MS (FAB) m/z : 588 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

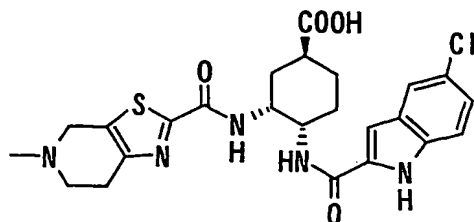
[実施例１２８] (1R*, 2S*, 4R*)-4-カルボキシ-N¹-[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]-N²-[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]-1, 2-シクロヘキサンジアミン



(1R*, 2S*, 4R*)-N¹-[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]-4-エトキシカルボニル-N²-[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]-1, 2-シクロヘキサンジアミン (916mg) をエタノール (10ml) およびテトラヒドロフラン (8ml) の混合溶媒に懸濁し、室温にて１規定水酸化ナトリウム水溶液 (3.3ml) を加え、同温にて１２時間攪拌した。１規定塩酸

(3. 3ml)を加えたのち、減圧下溶媒を留去し、残さを水およびエーテルで洗浄し、標題化合物(712mg)を無色固体として得た。

〔実施例129〕(1S, 2R, 4S) - 4 - カルボキシ - N¹ - [(5 - クロロインドール - 2 - イル) カルボニル] - N² - [(5 - メチル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロチアゾロ [5, 4 - c] ピリジン - 2 - イル) カルボニル] - 1, 2 - シクロヘキサンジアミン

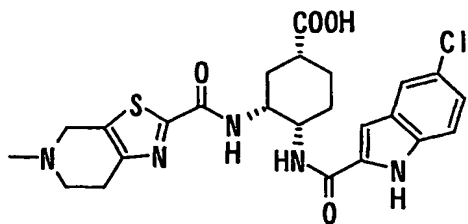


(1S, 2R, 4S) - N¹ - [(5 - クロロインドール - 2 - イル) カルボニル] - 4 - エトキシカルボニル - N² - [(5 - メチル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロチアゾロ [5, 4 - c] ピリジン - 2 - イル) カルボニル] - 1, 2 - シクロヘキサンジアミン (1. 6g) をエタノール (20ml) およびテトラヒドロフラン (15ml) の混合溶媒に懸濁し、室温にて1規定水酸化ナトリウム水溶液 (5. 9ml) を加え、同温にて12時間攪拌した。1規定塩酸 (5. 9ml) を加えたのち、減圧下溶媒を留去し、残さを水およびエーテルで洗浄し、標題化合物 (1. 19g) を無色固体として得た。

mp. 234 - 236℃.

[α]_D - 5. 7° (C = 1. 0, メタノール).

〔実施例130〕(1R*, 2S*, 4S*) - 4 - カルボキシ - N¹ - [(5 - クロロインドール - 2 - イル) カルボニル] - N² - [(5 - メチル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロチアゾロ [5, 4 - c] ピリジン - 2 - イル) カルボニル] - 1, 2 - シクロヘキサンジアミン 塩酸塩

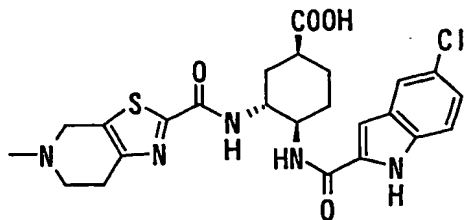


(1R*, 2S*, 4S*)-N¹-[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]-4-メトキシカルボニル-N²-[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]-1, 2-シクロヘキサンジアミン (180mg) をテトラヒドロフラン (8ml) と水 (2ml) との混合溶媒に溶解し、水酸化リチウム (17mg) を加えて室温にて45分間攪拌した。1N塩酸を加えて減圧濃縮し、少量の水を加えて析出固体をろ取して、標題化合物 (140mg) を薄黄色固体として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.60-1.80 (3H, m), 1.80-1.95 (1H, m), 1.95-2.20 (2H, m), 2.41 (3H, s), 2.70-2.90 (4H, m), 3.70-3.85 (2H, m), 4.15-4.30 (1H, m), 4.30-4.40 (1H, m), 7.19 (1H, dd, J=8.8, 2.2Hz), 7.22 (1H, d, J=1.5Hz), 7.43 (1H, d, J=8.8Hz), 7.72 (1H, d, J=2.2Hz), 8.00 (1H, d, J=6.8Hz), 8.64 (1H, d, J=8.5Hz), 11.82 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 516 (M+H)⁺.

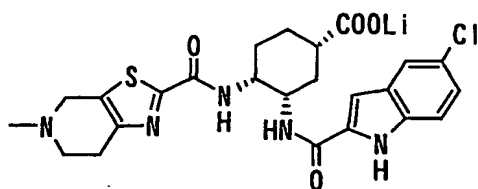
[実施例131] (1R*, 2R*, 4S*)-4-カルボキシー-N¹-[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]-N²-[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]-1, 2-シクロヘキサンジアミン



(1R*, 2R*, 4S*)-N¹-[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]-4-エトキシカルボニル-N²-[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]-1, 2-シクロヘキサンジアミン (244mg) をエタノール (8ml) およびテトラヒドロフラン (5ml) の混合溶媒に懸濁し、室温にて1規定水酸化ナトリウム水溶液 (0.9ml) を加え、12時間攪拌した。1規定塩酸 (0.9ml) を加えたのち、減圧下溶媒を留去し、残さを水およびエーテルで洗浄し、標題化合物 (152mg) を無色固体として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.44-2.23 (6H, m), 2.34 (3H, s), 2.60-2.90 (5H, m), 3.53 and 3.62 (each 1H, each d, J=5.65Hz), 3.95-4.25 (2H, m), 7.02 (1H, s), 7.12 (1H, br, J=8.8Hz), 7.36 (1H, d, J=8.8Hz), 8.29 (1H, d, J=8.8Hz), 8.40 (1H, d, J=8.8Hz), 11.65 (1H, s).
MS (ESI) m/z: 516 (M+H)⁺.

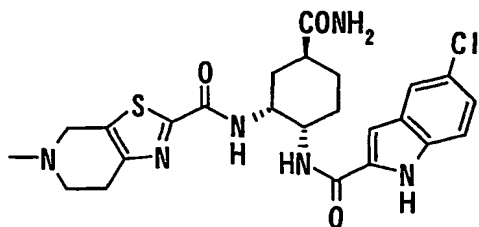
[実施例132] (1R*, 2S*, 4S*)-4-カルボキシー-N²-[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]-N¹-[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]-1, 2-シクロヘキサンジアミン リチウム塩



(1R*, 2S*, 4S*)-N²-[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]-4-メトキシカルボニル-N¹-[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]-1, 2-シクロヘキサンジアミン (1. 20 g) をテトラヒドロフラン (32 ml) に溶解し、氷冷下、水酸化リチウム (60. 8mg), 水 (4ml) を順次加え、室温で14時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、標題化合物 (1. 12 g) を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1. 55-1. 70 (2H, m), 1. 70-2. 05 (4H, m), 2. 10-2. 20 (1H, m), 2. 25-2. 40 (4H, m), 2. 50-2. 80 (4H, m), 3. 45-3. 65 (3H, m), 4. 10-4. 30 (2H, m), 7. 00-7. 20 (2H, m), 7. 50-7. 65 (2H, m).

[実施例133] (1R*, 2S*, 4R*)-4-カルバモイル-N¹-[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]-N²-[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]-1, 2-シクロヘキサンジアミン



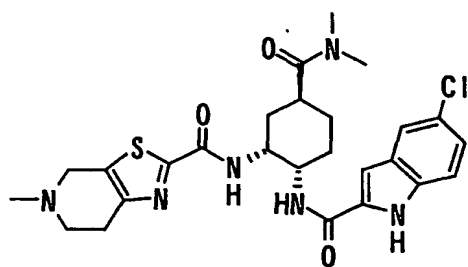
実施例118と同様の方法で、(1R*, 2S*, 4R*)-N²-(tert-ブトキシカルボニル)-4-カルバモイル-N¹-[(5-クロロインドール

−2−イル) カルボニル] −1, 2−シクロヘキサンジアミンを4規定塩酸ジオキサン溶液で処理したのち、5−メチル−4, 5, 6, 7−テトラヒドロチアゾロ[5, 4−c]ピリジン−2−カルボン酸リチウム塩と縮合させて、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.78−2.40 (7H, m), 2.53 (3H, s), 2.80−2.89 (1H, m), 2.91−3.00 (1H, m), 3.68−3.76 (2H, m), 4.08−4.19 (1H, m), 4.54−4.65 (1H, m), 6.80 (1H, br. s), 7.21 (1H, dd, $J=8.4$ and 1.6Hz), 7.33 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.38−7.43 (1H, m), 7.49−7.55 (1H, m), 7.63 (1H, br. s), 9.14 (1H, br. s).

MS (ESI) m/z : 515 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[実施例134] (1R*, 2S*, 4R*) −N¹− [(5−クロロインドール−2−イル) カルボニル] −4− (N, N−ジメチルカルバモイル) −N²− [(5−メチル−4, 5, 6, 7−テトラヒドロチアゾロ[5, 4−c]ピリジン−2−イル) カルボニル] −1, 2−シクロヘキサンジアミン 塩酸塩



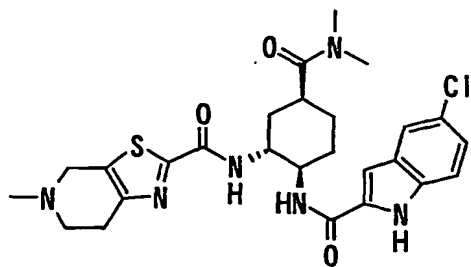
(1R*, 2S*, 4R*) −4−カルボキシ−N¹− [(5−クロロインドール−2−イル) カルボニル] −N²− [(5−メチル−4, 5, 6, 7−テトラヒドロチアゾロ[5, 4−c]ピリジン−2−イル) カルボニル] −1, 2−シクロヘキサンジアミン (168mg) のクロロホルム懸濁液 (10ml) にトリエチルアミン (0.25ml)、ジメチルアミン 塩酸塩 (133mg)、1−

ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物 (53mg)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩 (75mg) を加え、72時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、残さに水を加え、クロロホルムで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄したのち、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン:メタノール=93:7) で精製し、得られた無色固体 (135mg) をエタノール (5ml) に懸濁させ、1規定塩酸 (0.5ml) を加え2時間攪拌した。溶媒を留去し、標題化合物 (112mg) を無色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.42–2.07 (6H, m), 2.73–3.70 (10H, m), 2.88 (3H, s), 2.97 (3H, s), 4.03–4.20 (1H, m), 4.51–4.67 (1H, m), 7.04 (1H, br. s), 7.16 (1H, br, $J=8.8\text{Hz}$), 7.41 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.68 (1H, br. s), 8.32–8.47 (2H, m), 10.76 (1H, br. s).

MS (ESI) m/z : 543 ($M+H$) $^+$.

[実施例135] (1R*, 2R*, 4S*)-N¹-[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]-4-(N, N-ジメチルカルバモイル)-N²-[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]-1, 2-シクロヘキサンジアミン 塩酸塩



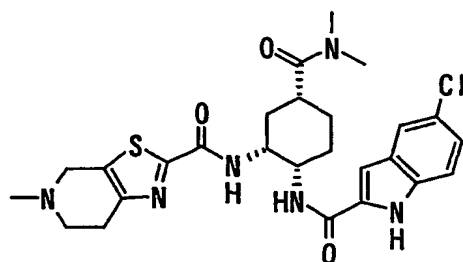
実施例134と同様の方法で、(1R*, 2R*, 4S*)-4-カルボキシー-N¹-[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]-N²-[(5-メ

チルー 4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] -1, 2-シクロヘキサンジアミンとジメチルアミン 塩酸塩から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.00-2.05 (7H, m), 2.50 (3H, s), 2.81 (3H, s), 2.92-3.65 (9H, m), 3.95-4.10 (1H, m), 4.50-4.68 (1H, m), 7.08 (1H, s), 7.13 (1H, dd, $J=8.8, 2.0\text{Hz}$), 7.37 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.66 (1H, br. s), 8.31 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 8.50 (1H, d, $J=9.2\text{Hz}$), 11.67 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 543 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[実施例136] (1R*, 2S*, 4S*)-N¹-[(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] -4-(N, N-ジメチルカルバモイル)-N²-[(5-メチルー 4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] -1, 2-シクロヘキサンジアミン 塩酸塩



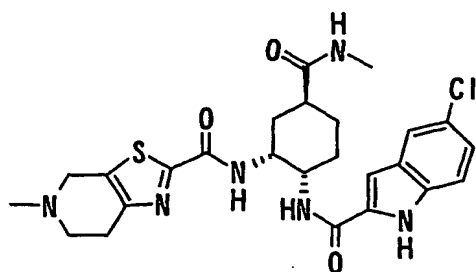
実施例134と同様の方法で、(1R*, 2S*, 4S*)-4-カルボキシー-N¹-[(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] -N²-[(5-メチルー 4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] -1, 2-シクロヘキサンジアミンとジメチルアミン 塩酸塩から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.42-2.25 (7H, m), 2.8

0-3. 12 (4H, m), 2. 82 (3H, s), 2. 88 (3H, s), 3. 04 (3H, s), 3. 32-3. 68 (2H, m), 4. 29-4. 61 (2H, m), 7. 16-7. 24 (2H, m), 7. 42 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7. 74 (1H, s), 8. 01 (1H, d, $J=5.6\text{ Hz}$), 8. 91 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 11. 85 (1H, br. s).

MS (ESI) m/z : 543 ($M+H$)⁺.

[実施例137] (1R*, 2S*, 4R*)-N¹-[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]-4-(N-メチルカルバモイル)-N²-[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]-1, 2-シクロヘキサンジアミン 塩酸塩



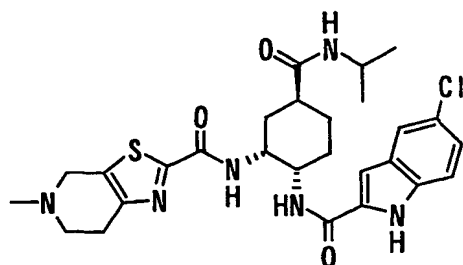
実施例134と同様の方法で、(1R*, 2S*, 4R*)-4-カルボキシー-N¹-[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]-N²-[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]-1, 2-シクロヘキサンジアミンとメチルアミン 塩酸塩から標題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1. 50-2. 70 (7H, m), 2. 90 (3H, s), 3. 05-3. 75 (9H, m), 4. 05-4. 20 (1H, m), 4. 38-4. 53 (1H, m), 7. 03 (1H, br. s), 7. 16 (1H, br, $J=8.8\text{ Hz}$), 7. 41 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7. 69 (1H, br. s), 8. 11 (1H, br. s), 8. 39

(1H, d, $J=7.6$ Hz), 11.78 (1H, br. s).

MS (ESI) m/z : 529 ($M+H$)⁺.

[実施例138] (1S, 2R, 4S) -N¹- [(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] -4- (N-イソプロピルカルバモイル) -N²- [(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] -1, 2-シクロヘキサンジアミン 塩酸塩

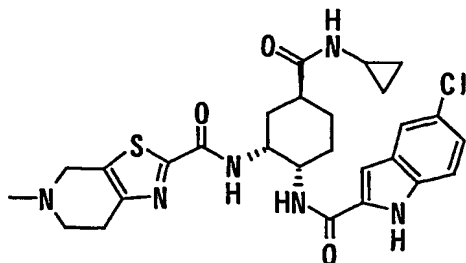


実施例134と同様の方法で、(1S, 2R, 4S) -4-カルボキシ-N¹- [(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] -N²- [(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] -1, 2-シクロヘキサンジアミンおよびイソプロピルアミンから標題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.02 (6H, dd, $J=6.5, 2.5$ Hz), 1.50-2.10 (6H, m), 2.30 (1H, t, $J=12.0$ Hz), 2.91 (3H, s), 3.10-3.75 (4H, m), 3.75-3.90 (1H, m), 4.07-4.20 (1H, m), 4.30-4.57 (2H, br. s), 4.57-4.83 (1H, br. s), 7.03 (1H, d, $J=1.5$ Hz), 7.16 (1H, dd, $J=8.8, 2.1$ Hz), 7.41 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.60-7.75 (2H, m), 8.05 (1H, br. s), 8.43 (1H, br, $J=7.8$ Hz), 11.63 (1H, br. s), 11.79 (1H, s).

MS (FAB) m/z : 557 ($M+H$)⁺.

【実施例139】 (1S, 2R, 4S) -N¹- [(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] -4- (N-シクロプロピルカルバモイル) -N²- [(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] -1, 2-シクロヘキサンジアミン 塩酸塩



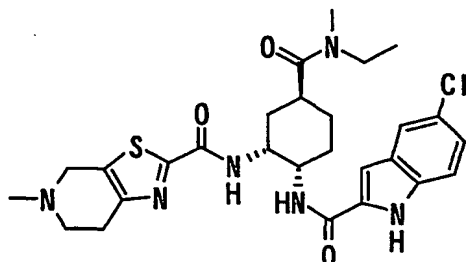
実施例134と同様の方法で、(1S, 2R, 4S) -4-カルボキシ-N¹- [(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] -N²- [(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] -1, 2-シクロヘキサンジアミンおよびシクロプロピルアミンから標題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 0.32-0.40 (2H, m), 0.53-0.63 (2H, m), 1.50-2.10 (6H, m), 2.25-2.40 (1H, m), 2.45-2.70 (2H, m), 2.91 (3H, s), 3.05-3.80 (3H, m), 4.05-4.17 (1H, m), 4.30-4.55 (2H, m), 4.55-4.80 (1H, m), 7.03 (1H, d, J=1.5 Hz), 7.16 (1H, dd, J=8.8, 2.0 Hz), 7.41 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.68 (1H, d, J=2.0 Hz); 7.86 (1H, br, J=3.4 Hz), 8.06 (1H, br. s), 8.40 (1H, br, J=7.6 Hz), 11.20-11.60 (1H, br), 11.79 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 555 (M+H)⁺.

【実施例140】 (1S, 2R, 4S) -N¹- [(5-クロロインドール-2

－イル) カルボニル] －4－ (N－エチル－N－メチルカルバモイル) －N²－
 [(5－メチル－4, 5, 6, 7－テトラヒドロチアゾロ [5, 4－c] ピリジン－2－イル) カルボニル] －1, 2－シクロヘキサンジアミン 塩酸塩

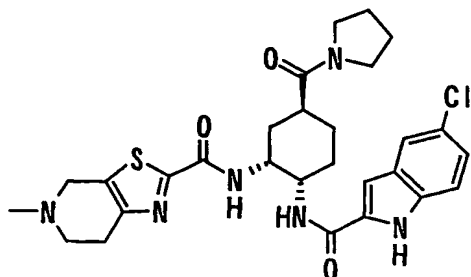


実施例134と同様の方法で、(1S, 2R, 4S)－4－カルボキシー－N¹－
 [(5－クロロインドール－2－イル) カルボニル] －N²－ [(5－メチル
 －4, 5, 6, 7－テトラヒドロチアゾロ [5, 4－c] ピリジン－2－イル)
 カルボニル] －1, 2－シクロヘキサンジアミンとエチルメチルアミンから標題
 化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 0.93-1.13 (3H, m), 1.40-1.64 (1H, m), 1.64-1.88 (3H, m), 1.88-2.10 (2H, m), 2.76 (1/2 of 3H, s), 2.90 (3H, s), 2.93 (1/2 of 3H, s), 3.10-3.80 (7H, m), 4.05-4.17 (1H, m), 4.30-4.85 (3H, m), 7.04 (1H, s), 7.15 (1H, dd, J=8.8, 1.7 Hz), 7.40 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.67 (1H, s), 8.30-8.50 (2H, m), 11.29 (1H, br. s), 11.77 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 557 (M+H)⁺.

[実施例141] (1S, 2R, 4S)－N¹－ [(5－クロロインドール－2
 －イル) カルボニル] －N²－ [(5－メチル－4, 5, 6, 7－テトラヒドロ
 チアゾロ [5, 4－c] ピリジン－2－イル) カルボニル] －4－ (ピロリジノ
 カルボニル) －1, 2－シクロヘキサンジアミン 塩酸塩

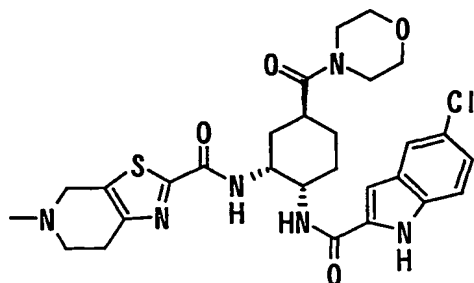


実施例134と同様の方法で、(1S, 2R, 4S) - 4-カルボキシ-N¹ - [(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] - N² - [(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] - 1, 2-シクロヘキサンジアミンとピロリジンから標題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.45-2.10 (10H, m), 2.75-2.90 (2H, m), 2.90 (3H, s), 3.10-3.70 (H, m), 4.05-4.20 (1H, m), 4.25-4.80 (3H, m), 7.05 (1H, s), 7.17 (1H, d, J=8.7Hz), 7.41 (1H, d, J=8.7Hz), 7.69 (1H, s), 8.32 (1H, br, J=7.6Hz), 8.38 (1H, br, J=7.1Hz), 11.22 (1H, br. s), 11.78 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 569 (M+H)⁺.

[実施例142] (1R*, 2S*, 4R*) - N¹ - [(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] - N² - [(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] - 4- (4-モルホリノカルボニル) - 1, 2-シクロヘキサンジアミン 塩酸塩

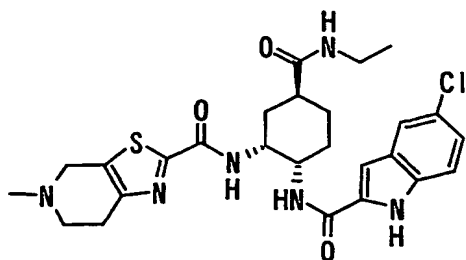


実施例134と同様の方法で、(1R*, 2S*, 4R*)-4-カルボキシー-N¹-[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]-N²-[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]-1, 2-シクロヘキサンジアミンとモルホリンから標題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.40-2.05 (6H, m), 2.75-3.70 (18H, m), 4.02-4.17 (1H, m), 4.55-4.69 (1H, m), 7.05 (1H, br. s), 7.17 (1H, br, J=8.8Hz), 7.41 (1H, d, J=8.8Hz), 7.67 (1H, br. s), 8.35 (1H, d, J=7.6Hz), 8.40 (1H, d, J=7.6Hz), 10.79 (1H, br. s).

MS (ESI) m/z: 585 (M+H)⁺.

[実施例143] (1S, 2R, 4S)-N¹-[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]-4-(N-エチルカルバモイル)-N²-[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]-1, 2-シクロヘキサンジアミン 塩酸塩

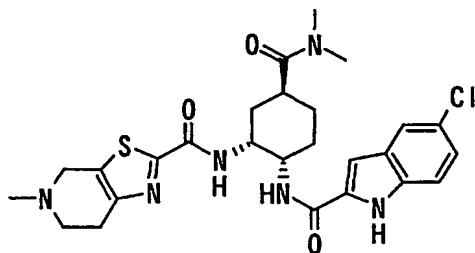


(1S, 2R, 4S) - 4-カルボキシ-N¹- [(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] - N²- [(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] - 1, 2-シクロヘキサンジアミン (150mg) をN, N-ジメチルホルムアミド (3ml) に溶解し、N-エチルアミン 塩酸塩 (119mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物 (79mg)、1-(3-ジメチルアミノプロピル) - 3-エチルカルボジイミド 塩酸塩 (112mg)、トリエチルアミン (326 μ l) を加え、室温で4日攪拌した。溶媒を減圧下留去し、残さに飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出したのち、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去し、残さをシリカゲルを担体とするフラッシュユカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン: メタノール=47:3) で精製した。得られた白色固体をジクロロメタンに溶解し、1規定塩酸エタノール溶液 (171 μ l) を加え、溶媒を減圧下留去した。残さにメタノールおよびジエチルエーテルを加え、生じた沈殿をろ取し、標題化合物 (74mg) を白色固体として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 0.99 (3H, t, J=7.2Hz), 1.57-2.02 (6H, m), 2.33-2.38 (1H, m), 2.92 (3H, s), 3.01-3.08 (2H, m), 3.17-3.20 (2H, s), 3.45-3.70 (2H, m), 4.10-4.17 (1H, m), 4.40-4.69 (3H, m), 7.04 (1H, d, J=2.0Hz), 7.17 (1H, dd, J=8.8, 2.0Hz), 7.41 (1H, d, J=8.8Hz), 7.69 (1H, d, J=2.0Hz), 7.78-7.81 (1H, m), 8.08-8.12 (1H, m), 8.40 (1H, d, J=8.1Hz), 11.23 (1H, br. s), 11.79 (1H, br. s).

MS (FAB) m/z: 543 (M+H)⁺.

〔実施例 144〕 (1S, 2R, 4S) -N¹- [(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] -4-(N, N-ジメチルカルバモイル) -N²- [(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] -1, 2-シクロヘキサンジアミン 塩酸塩



(1S, 2R, 4S) -4-カルボキシ-N¹- [(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] -N²- [(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] -1, 2-シクロヘキサンジアミン (900mg) をN, N-ジメチルホルムアミド (50ml) に溶解し、ジメチルアミン 塩酸塩 (304mg,)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物 (262mg)、1-(3-ジメチルアミノプロピル) -3-エチルカルボジイミド 塩酸塩 (369mg)、ジイソプロピルエチルアミン (1.83ml) を加え、室温で12時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、残さに飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出したのち、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去し、残さをシリカゲルを担体とするフラッシュカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン: メタノール=47:3) で精製した。得られた白色固体をジクロロメタンに溶解し、1規定塩酸エタノール溶液 (1.49ml) を加え、溶媒を減圧下留去した。残さにメタノールおよびジエチルエーテルを加え、生じた沈殿をろ取し、標題化合物 (777mg) を白色固体として得た。

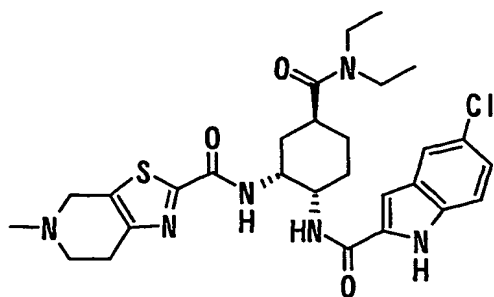
$[\alpha]_D = -53.9^\circ$ (1.8℃, c=0.505, メタノール) .

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.45-1.60 (1H, m), 1.7

0-1. 85 (3H, m), 2. 80 (3H, s), 2. 91 (3H, s),
2. 95-3. 10 (1H, m), 2. 97 (3H, s), 3. 10-3. 75
(4H, m), 4. 05-4. 15 (1H, m), 4. 35-4. 75 (3H,
m), 7. 05 (1H, s), 7. 16 (1H, dd, $J=8.7, 2.1$ Hz),
7. 41 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 7. 67 (1H, s), 8. 3
0-8. 45 (2H, m), 11. 63 (1H, br), 11. 78 (1H,
s).

MS (FAB) m/z : 543 ($M+H$)⁺.

[実施例145] (1S, 2R, 4S) -N¹- [(5-クロロインドール-2-
イル) カルボニル] -4- (N, N-ジエチルカルバモイル) -N²- [(5-
メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-
イル) カルボニル] -1, 2-シクロヘキサンジアミン 塩酸塩



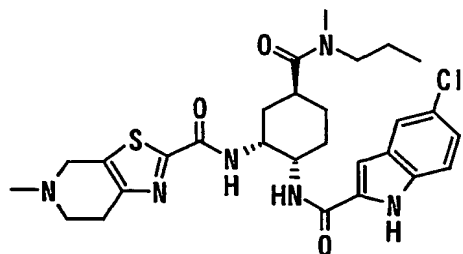
実施例134と同様の方法で、(1S, 2R, 4S) -4-カルボキシ-N¹-
- [(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] -N²- [(5-メチル
-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル)
カルボニル] -1, 2-シクロヘキサンジアミンとジエチルアミンから標題化合
物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 0. 99, 1. 05 (6H, each
t, $J=7.1$ Hz), 1. 53-1. 61 (1H, m), 1. 74-1. 80
(3H, m), 1. 96-2. 05 (2H, m), 2. 88-2. 95 (4H,

m), 3. 17–3. 67 (8H, m), 4. 11–4. 16 (1H, m), 4. 45 (1H, br. s), 4. 55–4. 58 (1H, m), 4. 66 (1H, br. s), 7. 06 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$), 7. 16 (1H, d, $J=8.9, 1.9\text{ Hz}$), 7. 42 (1H, d, $J=8.9\text{ Hz}$), 7. 69 (1H, d, $J=1.9\text{ Hz}$), 8. 41 (2H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 11. 65 (1H, br. s), 11. 81 (1H, br. s).

MS (FAB) m/z : 571 ($M+H$)⁺.

[実施例146] (1S, 2R, 4S)–N¹–[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]–4–(N-メチル-N-プロピルカルバモイル)–N²–[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]–1, 2-シクロヘキサンジアミン 塩酸塩



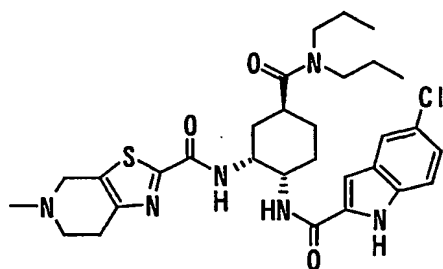
実施例134と同様の方法で、(1S, 2R, 4S)–4-カルボキシー-N¹–[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]–N²–[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]–1, 2-シクロヘキサンジアミンとN-メチル-N-プロピルアミンから標題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 0. 71, 0. 79 (3H, each t, $J=7.3\text{ Hz}$), 1. 41–1. 75 (6H, m), 1. 99 (2H, br. s), 2. 67–3. 02 (7H, m), 3. 11–3. 40 (4H, m), 3. 47 (1H, br. s), 3. 67 (1H, br. s), 4. 12 (1H, br. s), 4. 44–4. 68 (3H, m), 7. 05 (1H,

s), 7.16 (1H, dd, $J=8.8, 1.7$ Hz), 7.41 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.69 (1H, d, $J=1.7$ Hz), 8.35–8.42 (2H, m), 11.45 (1H, br. s), 11.79, 11.81 (1H, each s).

MS (FAB) m/z : 571 ($M+H$)⁺.

[実施例147] (1S, 2R, 4S)–N¹–[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]–4–(N, N-ジプロピルカルバモイル)–N²–[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]–1, 2-シクロヘキサンジアミン 塩酸塩



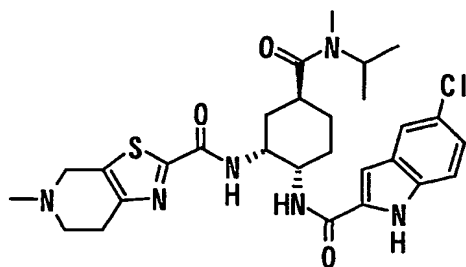
実施例134と同様の方法で、(1S, 2R, 4S)–4-カルボキシー-N¹–[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]–N²–[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]–1, 2-シクロヘキサンジアミンとジプロピルアミンから標題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 0.69 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 0.79 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 1.38–1.47 (4H, m), 1.57–1.78 (4H, m), 1.98–2.01 (2H, m), 2.80 (1H, t, $J=11.5$ Hz), 3.01–3.39 (6H, m), 3.48 (1H, br. s), 3.68 (1H, br. s), 4.13–4.16 (1H, m), 4.43 (1H, br. s), 4.48–4.50 (1H, m), 4.68 (1H, br. s), 7.04 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 7.1

6 (1H, dd, $J=8.8, 2.2$ Hz), 7.41 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.70 (1H, d, $J=2.2$ Hz), 8.33 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 11.27–11.40 (1H, m), 11.80 (1H, br. s).

MS (FAB) m/z : 599 ($M+H$)⁺.

【実施例148】 (1S, 2R, 4S) -N¹- [(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] -4- (N-イソプロピル-N-メチルカルバモイル) -N²- [(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] -1, 2-シクロヘキサンジアミン 塩酸塩



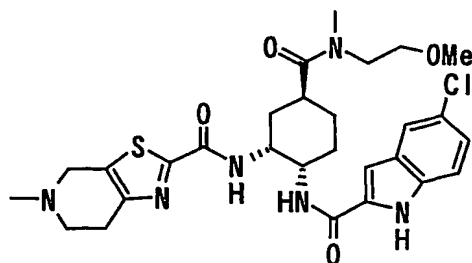
実施例134と同様の方法で、(1S, 2R, 4S) -4-カルボキシー-N¹- [(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] -N²- [(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] -1, 2-シクロヘキサンジアミンとN-イソプロピル-N-メチルアミンから標題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 0.99–1.15 (6H, m), 1.50–1.99 (6H, m), 2.64, 2.78 (3H, each s), 2.92 (3H, s), 2.96–3.39 (4H, m), 3.47 (1H, br. s), 3.68 (1H, br. s), 4.12–4.13 (1H, m), 4.45 (1H, br. s), 4.58–4.70 (2H, m), 7.05 (1H, s), 7.16 (1H, dd, $J=8.8, 2.0$ Hz), 7.41 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.69 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 8.38–

8.46 (2H, m), 11.27 (1H, br. s), 11.79 (1H, br. s).

MS (FAB) m/z : 571 (M+H)⁺.

[実施例149] (1S, 2R, 4S) -N¹- [(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] -4- [N-(2-メトキシエチル) -N-メチルカルバモイル] -N²- [(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] -1, 2-シクロヘキサンジアミン 塩酸塩

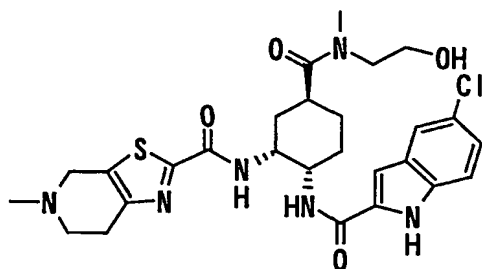


実施例134と同様の方法で、(1S, 2R, 4S) -4-カルボキシ-N¹- [(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] -N²- [(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] -1, 2-シクロヘキサンジアミンとN-(2-メトキシエチル) -N-メチルアミンから標題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.50-1.99 (6H, m), 2.80, 3.01 (3H, each s), 2.91 (3H, s), 3.03 (1H, br. s), 3.16 (2H, s), 3.23 (3H, s), 3.35-3.67 (6H, m), 4.09-4.16 (1H, m), 4.43-4.67 (3H, m), 7.04-7.06 (1H, m), 7.16 (1H, dd, J=8.8, 2.0 Hz), 7.42 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.69 (1H, br. s), 8.29-8.41 (2H, m), 11.59 (1H, br. s), 11.80 (1H, br. s).

MS (FAB) m/z : 587 (M+H)⁺.

[実施例150] (1S, 2R, 4S) -N¹- [(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] -4- [N-(2-ヒドロキシエチル) -N-メチルカルバモイル] -N²- [(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] -1, 2-シクロヘキサンジアミン 塩酸塩



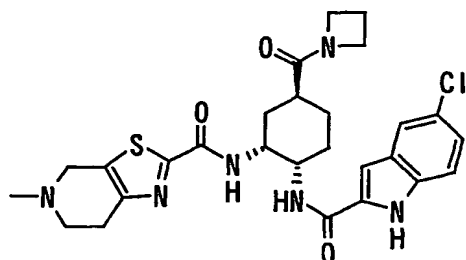
実施例134と同様の方法で、(1S, 2R, 4S) -4-カルボキシー-N¹- [(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] -N²- [(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] -1, 2-シクロヘキサンジアミンとN-(2-ヒドロキシエチル) -N-メチルアミンから標題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.50-1.55 (1H, m), 1.74-1.84 (3H, m), 1.94-1.97 (2H, m), 2.67, 3.02 (3H, each s), 2.91 (3H, s), 3.10-3.68 (9H, m), 4.11-4.13 (1H, m), 4.43-4.66 (4H, m), 7.05 (1H, s), 7.16 (1H, dd, J=8.7, 2.0 Hz), 7.41 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.68 (1H, s), 8.34-8.40 (2H, m), 11.47 (1H, br. s), 11.79 (1H, s).

MS (FAB) m/z : 573 (M+H)⁺.

[実施例151] (1S, 2R, 4S) -4- [(アゼチジン-1-イル) カル

ボニル] -N¹- [(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] -N²-
 [(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] -1, 2-シクロヘキサンジアミン 塩酸塩



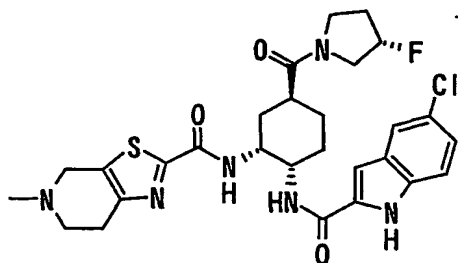
実施例 134 と同様の方法で、(1S, 2R, 4S) -4-カルボキシ-N¹-
 [(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] -N²- [(5-メチル-
 4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル)
 カルボニル] -1, 2-シクロヘキサンジアミンとアゼチジン 塩酸塩から標題
 化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.47-1.55 (1H, m), 1.65-1.82 (3H, m), 1.88-2.01 (2H, m), 2.16 (2H, quint., J=7.6 Hz), 3.17-3.67 (5H, m), 3.82 (2H, t, J=7.6 Hz), 4.02-4.14 (3H, m), 4.43-4.67 (3H, m), 7.06 (1H, s), 7.17 (1H, dd, J=8.7, 1.7 Hz), 7.41 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.69 (1H, br. s), 8.31 (1H, d, J=7.6 Hz), 8.38 (1H, d, J=7.6 Hz), 11.41 (1H, br. s), 11.80 (1H, s).

MS (FAB) m/z : 555 (M+H)⁺.

[実施例 152] (1S, 2R, 4S) -N¹- [(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] -4- [[(3S) -3-フルオロピロリジン-1-イル] カルボニル] -N²- [(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチア

ゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] -1, 2-シクロヘキサ
ンジアミン 塩酸塩

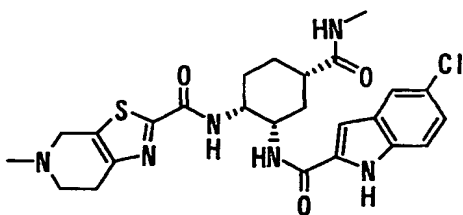


実施例134と同様の方法で、(1S, 2R, 4S) -4-カルボキシ-N¹-[(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] -N²-[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] -1, 2-シクロヘキサレンジアミンと (S) -3-フルオロピロリジン (Synlett., 1995年, 55頁) から標題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.23-3.77 (22H, m), 4.11-4.16 (1H, m), 4.58-4.51 (1H, m), 5.23-5.42 (1H, m), 7.05 (1H, s), 7.16 (1H, d, J=8.3Hz), 7.42 (1H, d, J=8.3Hz), 7.68 (1H, s), 8.34-8.37 (2H, m), 11.78 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 587 (M+H)⁺.

[実施例153] (1R*, 2S*, 4S*) -N²-[(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] -4-(N-メチルカルバモイル) -N¹-[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] -1, 2-シクロヘキサレンジアミン

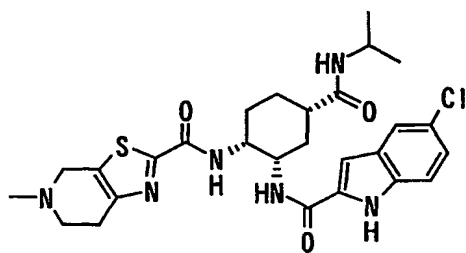


チルー4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル) カルボニル] -1, 2-シクロヘキサンジアミン リチウム塩と2-メトキシエチルアミンから標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.50-1.80 (4H, m), 1.95-2.05 (2H, m), 2.85-2.95 (4H, m), 3.10-3.40 (10H, m), 3.40-3.70 (2H, m), 4.15-4.70 (4H, m), 7.02 (1H, s), 7.16 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.41 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.69 (1H, s), 7.95-8.05 (1H, m), 8.08 (1H, d, $J=7.6\text{ Hz}$), 8.67 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 11.20-11.90 (2H, m).

MS (FAB) m/z : 573 ($M+H$) $^+$.

[実施例155] (1R*, 2S*, 4S*) -N²-[(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] -4-(N-イソプロピルカルバモイル) -N¹-[(5-メチルー4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル) カルボニル] -1, 2-シクロヘキサンジアミン 塩酸塩



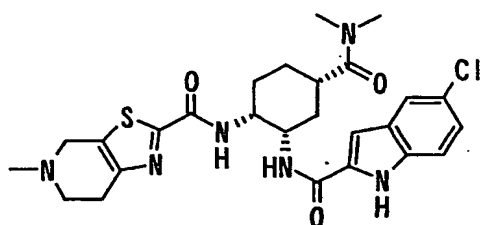
実施例134と同様の方法で、(1R*, 2S*, 4S*) -4-カルボキシー-N²-[(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] -N¹-[(5-メチルー4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル) カルボニル] -1, 2-シクロヘキサンジアミン リチウム塩とイソプロピルアミンから標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.00–1.10 (6H, m), 1.50–1.80 (4H, m), 1.95–2.05 (2H, m), 2.35–2.45 (1H, m), 2.91 (3H, s), 3.15–3.25 (2H, m), 3.45–3.70 (2H, m), 3.80–3.90 (1H, m), 4.20–4.70 (4H, m), 7.02 (1H, d, $J=1.5\text{ Hz}$), 7.16 (1H, dd, $J=8.8, 2.2\text{ Hz}$), 7.41 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.68 (1H, d, $J=1.7\text{ Hz}$), 7.76 (1H, d, $J=7.6\text{ Hz}$), 8.04 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.68 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 11.39 (1H, br), 11.76 (1H, s).

MS (FAB) m/z : 557 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【実施例156】

(1R*, 2S*, 4S*)-N²-[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]-4-(N,N-ジメチルカルバモイル)-N¹-[(5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]-1,2-シクロヘキサンジアミン 塩酸塩



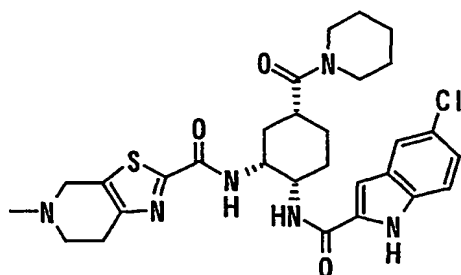
実施例134と同様の方法で、(1R*, 2S*, 4S*)-4-カルボキシー-N²-[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]-N¹-[(5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]-1,2-シクロヘキサンジアミン リチウム塩とジメチルアミン 塩酸塩から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.40–1.60 (2H, m), 1.65–1.80 (2H, m), 1.95–2.10 (2H, m), 2.84 (3

H, s), 2.90–3.05 (1H, m), 2.92 (3H, s), 3.06 (3H, s), 3.15–3.75 (4H, m), 4.25–4.75 (4H, m), 7.02 (1H, d, $J=1.5$ Hz), 7.15 (1H, dd, $J=8.8, 2.1$ Hz), 7.41 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.69 (1H, d, $J=2.1$ Hz), 8.05 (1H, d, $J=7.7$ Hz), 8.63 (1H, d, $J=7.7$ Hz), 11.20 (1H, br), 11.79 (1H, s).

MS (FAB) m/z : 543 ($M+H$)⁺.

〔実施例157〕 (1S, 2R, 4R) -N¹- [(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] -N²- [(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] -4-(ピペリジン-1-イル) カルボニル-1, 2-シクロヘキサンジアミン 塩酸塩



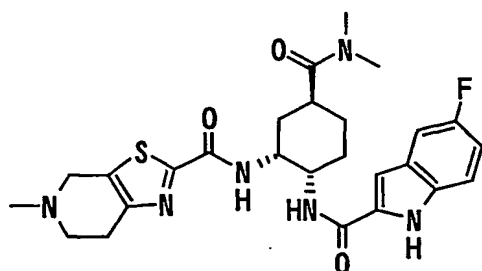
(1S, 2R, 4R) -N¹- [(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] -4-メトキシカルボニル-N²- [(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] -1, 2-シクロヘキサンジアミン (200mg) をテトラヒドロフラン (5ml) および水 (0.6ml) に溶解し、水酸化リチウム (12mg) を加え、室温で攪拌した。3時間後反応を停止し、溶媒を減圧下濃縮したのち、残渣をN, N-ジメチルホルムアミド (10ml) に溶解し、ピペリジン (65mg)、1-(3-ジメチルアミノプロピル) -3-エチルカルボジイミド 塩酸塩 (110mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (77mg), ジイソプロピルエチ

ルアミン (390 mg) を加え、室温で3日間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、残渣にジクロロメタンを加え、飽和炭酸水素ナトリウム溶液で洗浄したのち、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール：ジクロロメタン=1：10) にて精製し、フリー体 (132 mg) を得た。これをメタノールに溶解し1規定塩酸 (230 μ l) を加え、溶媒を乾固させたのち、エーテルを加え固化させた。これを濾取し標題化合物 (127 mg) を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 1.55–2.10 (12H, m), 3.06 (3H, s), 3.07–3.16 (3H, m), 3.59–3.70 (7H, m), 4.35 (1H, br. s), 4.61 (2H, br. s), 7.13–7.21 (2H, m), 7.41 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.60 (1H, s), 7.86 (0.5H, d, $J=7.6\text{ Hz}$), 8.84 (0.5H, d, $J=7.6\text{ Hz}$).

MS (FAB) m/z : 583 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【実施例158】 (1S, 2R, 4S)– N^1 –[(5–フルオロインドール–2–イル)カルボニル]–4–(N, N–ジメチルカルバモイル)– N^2 –[(5–メチル–4, 5, 6, 7–テトラヒドロチアゾロ [5, 4–c] ピリジン–2–イル)カルボニル]–1, 2–シクロヘキサンジアミン 塩酸塩



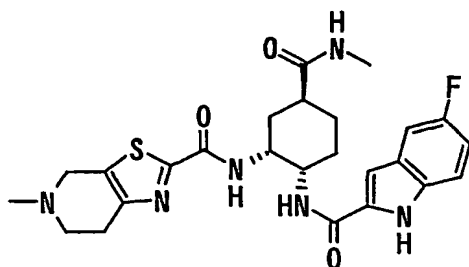
実施例157と同様の方法で、(1S, 2R, 4S)–4–エトキシカルボニル– N^1 –[(5–フルオロインドール–2–イル)カルボニル]– N^2 –[(5–メチル–4, 5, 6, 7–テトラヒドロチアゾロ [5, 4–c] ピリジン–2–イル)カルボニル]–1, 2–シクロヘキサンジアミン 塩酸塩

ン-2-イル) カルボニル] -1, 2-シクロヘキサンジアミンを加水分解したのち、ジメチルアミン 塩酸塩と縮合反応に付し標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.48-2.00 (6H, m), 2.60-3.30 (5H, m), 2.80 (3H, s), 2.91 (3H, s), 2.98 (3H, s), 3.70-4.68 (4H, m), 7.00-7.06 (2H, m), 7.37-7.42 (2H, m), 8.36-8.41 (2H, m), 11.69 (1H, s).

MS (FAB) m/z : 527 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[実施例159] (1S, 2R, 4S) - N^1 -[(5-フルオロインドール-2-イル) カルボニル] -4-(N -メチルカルバモイル) - N^2 -[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル) カルボニル] -1, 2-シクロヘキサンジアミン 塩酸塩



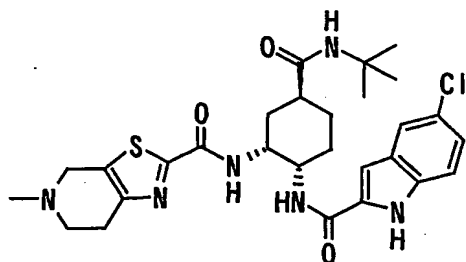
実施例157と同様の方法で、(1S, 2R, 4S) -4-エトキシカルボニル- N^1 -[(5-フルオロインドール-2-イル) カルボニル] - N^2 -[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル) カルボニル] -1, 2-シクロヘキサンジアミンを加水分解したのち、モノメチルアミン 塩酸塩と縮合反応に付し標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.57-2.04 (6H, m), 2.33-2.41 (1H, m), 2.55 (3H, s), 2.92 (3H, s), 3.17-3.71 (4H, m), 4.13-4.14 (1H, m), 4.46 (2H, br. s), 4.69-4.73 (1H, m), 7.00-7.05

(2H, m), 7.38–7.42 (2H, m), 7.77 (1H, s), 8.09–8.15 (1H, m), 8.39 (1H, d, $J=7.6\text{ Hz}$), 11.70 (1H, s).

MS (FAB) m/z : 513 ($M+H$)⁺.

[実施例160] (1S, 2R, 4S)–4–[N–(tert-ブチル)カルバモイル]–N¹–[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]–N²–[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]–1, 2-シクロヘキサンジアミン 塩酸塩

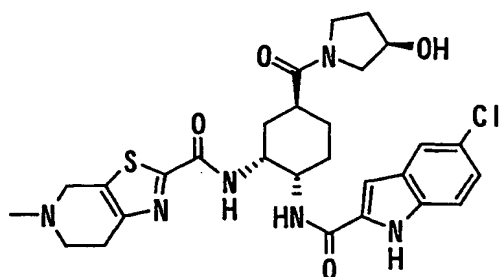


実施例118と同様の方法により、(1S, 2R, 4S)–N²–(tert-ブトキシカルボニル)–4–[N–(tert-ブチル)カルバモイル]–N¹–[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]–1, 2-シクロヘキサンジアミンを4規定塩酸ジオキサン溶液で処理したのち、5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボン酸リチウム塩と縮合させて、標題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.23 (9H, s), 1.50–2.00 (6H, m), 2.30–2.50 (1H, m), 2.93 (3H, s), 3.10–3.80 (4H, m), 4.05–4.80 (4H, m), 7.03 (1H, d, $J=1.5\text{ Hz}$), 7.16 (1H, dd, $J=8.8, 2.0\text{ Hz}$), 7.35–7.45 (2H, m), 7.68 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$), 7.90–8.10 (1H, m), 8.42 (1H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 11.30–11.45 (1H, m), 11.79 (1H, s).

MS (FAB) m/z : 571 (M+H)⁺.

〔実施例161〕 (1S, 2R, 4S) -N¹- [(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] -4- [[(3R) -3-ヒドロキシピロリジン-1-イル] カルボニル] -N²- [(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] -1, 2-シクロヘキサンジアミン塩酸塩



1) (3R) -1-ベンジル-3-(tert-ブチルジフェニルシリルオキシ) ピロリジン (1.18 g) をメタノール (12 ml) に溶解し、1規定塩酸 (240 μ l) および水酸化パラジウム (221 mg) を加え、水素を導入し室温で4.5時間常圧接触還元を行なった。触媒をろ去し、ろ液を減圧下濃縮乾固し、粗製の(3R) -3-(tert-ブチルジフェニルシリルオキシ) ピロリジン塩酸塩 (984 mg) を得た。

得られた生成物 (249 mg)、(1S, 2R, 4S) -4-カルボキシー-N¹- [(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] -N²- [(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] -1, 2-シクロヘキサンジアミン (295 mg)、1-(3-ジメチルアミノプロピル) -3-エチルカルボジイミド 塩酸塩 (126 mg) および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (87 mg) をN, N-ジメチルホルムアミド (10 ml) に溶解した。氷冷下、ジイソプロピルエチルアミン (450 μ l) を滴下し、室温で12時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、残さにジクロロメタンおよび飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて分液操作後、有

機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残さをシリカゲルを担体として用いたフラッシュカラムクロマトグラフィー（メタノール：ジクロロメタン＝3：97）に付し、(1S, 2R, 4S) - 4 - [[(3R) - 3 - (tert-ブチルジフェニルシリルオキシ) ピロリジン-1-イル] カルボニル] - N¹ - [(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] - N² - [(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] - 1, 2-シクロヘキサンジアミン (248mg) を淡黄色アモルファスとして得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.06 (9H, s), 1.50-1.60 (1H, m), 1.75-2.10 (5H, m), 2.20-2.50 (2H, m), 2.54 (3H, d, J=2.8Hz), 2.60-3.00 (5H, m), 3.30-3.80 (6H, m), 4.10-4.20 (1H, m), 4.40-4.70 (2H, m), 6.85 (1H, s), 7.15-7.25 (1H, m), 7.30-7.50 (8H, m), 7.60-7.70 (5H, m), 7.90-8.00 (1H, m), 9.38 (1H, s).

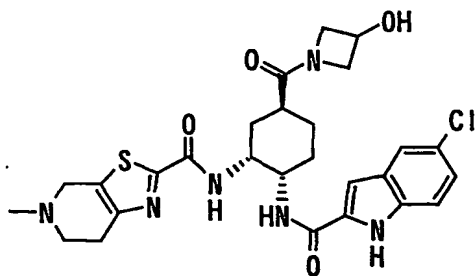
MS (FAB) m/z : 823 (M+H)⁺.

2) 上記の生成物 (240mg) をピリジン (10ml) に溶解し、氷冷下、弗化水素-ピリジン錯体 (3.0ml) を滴下し、0℃で4.5時間攪拌した。氷冷下、反応液に酢酸エチル (80ml) を加えて希釈し、希釈した反応液を氷に注いだ。この溶液に炭酸水素ナトリウムを加えてアルカリ性としたのち、分液操作を行い、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（メタノール：ジクロロメタン＝1：19→1：9）で精製した。得られた粗精製物をジクロロメタンおよびメタノールに溶解し、1規定塩酸エタノール溶液 (225μl) を加えて一度乾固し、残さにメタノール-エーテルを加えて固化し、標題化合物の塩酸塩 (114mg) を無色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.50–1.60 (1H, m), 1.70–2.10 (6H, m), 2.75–2.85 (1H, m), 2.92 (3H, s), 3.10–3.80 (8H, m), 4.10–5.10 (6H, m), 7.05 (1H, d, $J=1.7\text{Hz}$), 7.16 (1H, dd, $J=8.8, 1.7\text{Hz}$), 7.42 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.68 (1H, s), 8.30–8.45 (2H, m), 11.10–11.40 (1H, m), 11.78 (1H, s).

MS (FAB) m/z : 585 ($M+H$) $^+$.

[実施例162] (1S, 2R, 4S)– N^1 –[(5–クロロインドール–2–イル)カルボニル]–4–[(3–ヒドロキシアゼチジン–1–イル)カルボニル]– N^2 –[(5–メチル–4, 5, 6, 7–テトラヒドロチアゾロ[5, 4–c]ピリジン–2–イル)カルボニル]–1, 2–シクロヘキサンジアミン塩酸塩



1) 実施例161の1)と同様にして、1–ベンツヒドリル–3–(tert–ブチルジフェニルシリルオキシ)アゼチジンを接触還元し、3–(tert–ブチルジフェニルシリルオキシ)アゼチジン塩酸塩を得た後、(1S, 2R, 4S)–4–カルボキシ– N^1 –[(5–クロロインドール–2–イル)カルボニル]– N^2 –[(5–メチル–4, 5, 6, 7–テトラヒドロチアゾロ[5, 4–c]ピリジン–2–イル)カルボニル]–1, 2–シクロヘキサンジアミンと縮合させて、(1S, 2R, 4S)–4–[[3–(tert–ブチルジフェニルシリルオキシ)アゼチジン–1–イル]カルボニル]– N^1 –[(5–クロ

ロインドール-2-イル) カルボニル] -N²- [(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] -1, 2-シクロヘキサンジアミンを得た。

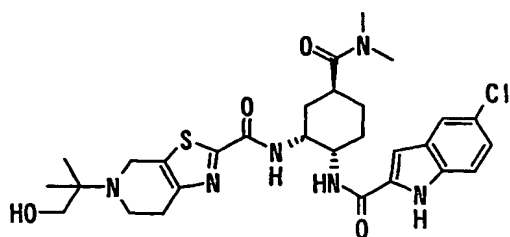
¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.07 (9H, s), 1.50-2.50 (5H, m), 2.55 (3H, d, J=2.0 Hz), 2.80-3.00 (6H, m), 3.70-3.80 (2H, m), 3.90-4.30 (5H, m), 4.55-4.65 (2H, m), 6.84 (1H, br), 7.15-7.25 (1H, m), 7.30-7.50 (8H, m), 7.60-7.70 (5H, m), 7.90-8.10 (1H, m), 9.30 (1H, br).
MS (FAB) m/z: 809 (M+H)⁺.

2) 実施例161の2)と同様の方法で、上記の生成物から標題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.45-1.55 (1H, m), 1.60-2.10 (5H, m), 2.55-2.65 (1H, m), 2.91 (3H, s), 3.10-3.90 (6H, m), 4.00-4.30 (3H, m), 4.40-5.80 (5H, m), 7.06 (1H, d, J=1.5 Hz), 7.16 (1H, dd, J=8.8, 2.2 Hz), 7.42 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.69 (1H, d, J=1.7 Hz), 8.30-8.45 (2H, m), 11.40-11.60 (1H, m), 11.80 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 571 (M+H)⁺.

[実施例163] (1S, 2R, 4S) -N¹- [(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] -4- (N, N-ジメチルカルバモイル) -N²- [(5-(1, 1-ジメチル-2-ヒドロキシエチル) -4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] -1, 2-シクロヘキサンジアミン



1) (1S, 2R, 4S) -N²- (tert-ブトキシカルボニル) -N¹- [(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] -4- (N, N-ジメチルカルバモイル) -1, 2-シクロヘキサンジアミン (200mg) をジクロロメタン (6ml) に溶解し、トリフルオロ酢酸 (2ml) を加え、室温で2.5時間攪拌したのち、減圧下溶媒を留去し、(1S, 2R, 4S) -N¹- [(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] -4- (N, N-ジメチルカルバモイル) -1, 2-シクロヘキサンジアミンのトリフルオロ酢酸塩を得た。

ついで実施例2と同様の方法で、上記トリフルオロ酢酸塩、5-[1, 1-ジメチル-2-(tert-ブチルジフェニルシリルオキシ) エチル]-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボン酸 リチウム塩 (324mg)、N-メチルモルホリン (143μl) および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物 (86mg) をN, N-ジメチルホルムアミド (5ml) に溶解し、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩 (108mg) を縮合剤として反応させることにより、(1S, 2R, 4S) -N¹- [(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] -4- (N, N-ジメチルカルバモイル) -N²- [[5-[1, 1-ジメチル-2-(tert-ブチルジフェニルシリルオキシ) エチル]-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル] カルボニル] -1, 2-シクロヘキサンジアミン (363mg) をアモルファス状固体として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.07 (s, 9H), 1.66 (m, 2

H), 1.77 (m, 1H), 1.84 (m, 1H), 2.04 (m, 1H), 2.23 (m, 1H), 2.34 (m, 1H), 2.84-3.06 (8H), 2.97 (s, 3H), 3.10 (s, 3H), 3.58 (m, 1H), 3.62 (s, 2H), 3.98 (s, 1H), 4.03 (s, 2H), 4.17 (m, 1H), 4.63 (m, 1H), 6.84 (s, 1H), 7.20 (d, 1H, $J=8.8, 2.0$ Hz), 7.33 (d, 1H, $J=8.8$ Hz), 7.39-7.66 (12H), 7.89 (1H, d, $J=5.9$ Hz), 9.34 (1H, s).

2) 実施例69の3)と同様の方法により、上記の生成物から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.54 (1H, m), 1.74 (3H, m), 1.97 (2H, m), 2.76 (1H, m), 2.80 (3H, s), 2.91 (3H, s), 2.98 (3H, s), 3.00-3.76 (3H), 3.04 (2H, m), 3.18 (2H, m), 3.49 (1H, m), 3.68 (1H, m), 4.12 (1H, br, $J=3.6$ Hz), 4.43 (1H, m), 4.59 (1H, d, $J=3.6$ Hz), 4.67 (1H, m), 7.05 (1H, s), 7.17 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.41 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 11.78 (1H, s), 7.68 (1H, s), 8.38 (1H, s), 8.40 (1H, s), 11.35 (1H, br. s).

MS (ESI) m/z : 601 ($M+H$) $^+$.

[実施例164] (±)-cis- N^1 (または N^2)-[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]-4,4-ジメトキシ- N^2 (または N^1)-[(5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]-1,2-シクロヘキサジアミン

実施例2と同様の方法で、(±)-cis- N^1 (または N^2)-[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]-4,4-ジメトキシ-1,2-シク

ロヘキサンジアミンと5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ
[5, 4-c]ピリジン-2-カルボン酸 リチウム塩から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.13 (1H, m), 2.23 (1H, m), 2.42 (1H, m), 2.46 (3H, s), 2.72 (1H, m), 2.84 (1H, m), 3.21 (3H, s), 3.24 (3H, s), 3.49 (1H, s), 3.58 (1H, d, $J=15.6\text{Hz}$), 3.71 (1H, d, $J=15.6\text{Hz}$), 3.89 (1H, m), 4.28 (1H, m), 6.85 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 7.19 (1H, dd, $J=8.5, 2.0\text{Hz}$), 7.30 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.62 (1H, s), 9.21 (1H, s).

[実施例165] (±)-cis- N^1 (または N^2)-[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]- N^2 (または N^1)-[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]-4-オキソ-1, 2-シクロヘキサンジアミン

(±)-cis- N^1 (または N^2)-[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]-4, 4-ジメトキシ- N^2 (または N^1)-[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]-1, 2-シクロヘキサンジアミン (100mg) をクロロホルム (2ml) に溶解し、トリフルオロ酢酸 (0.5ml) および水 (0.5ml) を加え、室温で3.5時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄したのち、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残さを分取用シリカゲル薄層クロマトグラフィー (ジクロロメタン:メタノール=19:1) で精製した。得られた無色固体をメタノール (4ml) に溶解し、1規定塩酸エタノール溶液 (0.38ml) を加え、減圧下溶媒を留去し、標題化合物 (35mg) を無色粉末として得た。

^1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 1.86 (1H, m), 2.09 (1H, m), 2.30 (1H, m), 2.54 (1H, m), 2.87 (3H, s), 2.96 (1H, t, $J=13.0\text{ Hz}$), 3.08 (2H, m), 3.35 (3H, m), 4.03 (2H, m), 4.56 (2H, m), 7.03 (1H, s), 7.15 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.38 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.69 (1H, s), 8.43 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.91 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 11.75 (1H, s).

[実施例166] (±)-cis- N^1 (または N^2)-[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]-4-ヒドロキシミノ- N^2 (または N^1)-[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]-1, 2-シクロヘキサンジアミン

(±)-cis- N^1 (または N^2)-[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]- N^2 (または N^1)-[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]-4-オキソ-1, 2-シクロヘキサンジアミン (133mg) をピリジン (8ml) とメタノール (8ml) の混合溶媒に溶解し、塩酸ヒドロキルアミン (30mg) を加え、室温で3日間攪拌した。反応液を濃縮し、残さに水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄したのち、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン:メタノール=97:3→17:3) で精製し、標題化合物 (131mg) を無色固体として得た。

^1H -NMR (CDCl $_3$) δ : 1.43-1.86 (3H), 2.01 (1H, m), 2.28 (1H, m), 2.45 (3H, s), 2.51 (1H, m), 2.69 (1H, m), 2.82 (3H, m), 3.86-3.43 (2H, m), 4.20 (2H, m), 6.85 (1H, s), 7.16-7.13 (1H, m), 7.22 (1H, m), 7.46, 7.50 (total 1H,

s), 7.56-7.64 (2H), 9.59, 9.62 (total 1H, s).

[実施例167] (±)-cis-N¹ (またはN²) - [(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] -4, 4-(1, 2-エチレンジオキシ) -N² (またはN¹) - [(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] -1, 2-シクロヘキサンジアミン

実施例2と同様の方法で、(±)-cis-N¹ (またはN²) - [(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] -4, 4-(1, 2-エチレンジオキシ) -1, 2-シクロヘキサンジアミンと5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボン酸 リチウム塩から標題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.69-1.87 (6H, m), 2.31 (1H, m), 2.47 (3H, s), 2.73 (1H, m), 2.86 (2H, m), 3.58 (1H, d, J=15.4Hz), 3.72 (1H, d, J=15.4Hz), 3.91 (1H, m), 3.99 (4H, s), 4.38 (1H, m), 6.86 (1H, d, J=2.0Hz), 7.19 (1H, d, J=8.8, 2.0Hz), 7.30 (1H, d, J=8.8Hz), 7.38 (1H, d, J=7.3Hz), 7.62 (1H, d, J=2.0Hz), 9.15 (1H, s).

[実施例168] (±)-cis-N² (またはN¹) - [(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] -4, 4-(1, 2-エチレンジオキシ) -N¹ (またはN²) - [(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] -1, 2-シクロヘキサンジアミン

実施例2と同様の方法で、(±)-cis-N² (またはN¹) - [(5-ク

ロロインドール-2-イル) カルボニル] -4, 4-(1, 2-エチレンジオキシ) -1, 2-シクロヘキサンジアミンと5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボン酸 リチウム塩から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.71-1.93 (5H, m), 2.07 (1H, m), 2.45 (1H, m), 2.47 (3H, s), 2.72 (1H, m), 2.86 (2H, m), 3.59 (1H, d, $J=15.4\text{Hz}$), 3.72 (1H, d, $J=15.4\text{Hz}$), 3.98 (4H, s), 4.05 (1H, m), 4.16 (1H, m), 4.25 (1H, m), 6.85 (1H, s), 7.18 (1H, dd, $J=8.8, 2.0\text{Hz}$), 7.34 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.39 (1H, d, $J=7.1\text{Hz}$), 7.61 (1H, s), 9.47 (1H, s).

[実施例169] (±)-cis- N^1 (または N^2)-[(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] -4-メトキシミノ- N^2 (または N^1)-[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル) カルボニル] -1, 2-シクロヘキサンジアミン

1) (±)-cis- N^1, N^2 -ビス(tert-ブトキシカルボニル)-4-メトキシミノ-1, 2-シクロヘキサンジアミン (2.21g) をジクロロメタン (30ml) に溶解し、トリフルオロ酢酸 (6ml) を加え、室温で1.5時間攪拌した。反応液を濃縮し、真空ポンプで乾燥したのち、 N, N -ジメチルホルムアミド (20ml) に溶解し、5-クロロインドール-2-カルボン酸 (500mg)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 (593mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物 (473mg) および N -メチルモルホリン (2.8ml) を加え、室温で10時間攪拌した。さらに5-クロロインドール-2-カルボン酸 (242mg)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩

(237 mg) および 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 1 水和物 (189 mg) を加え、4 時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウムを加え、酢酸エチルでおよび酢酸エチルとテトラヒドロフランの混合溶媒で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン：メタノール = 97 : 3 → 4 : 1) で精製し、(±)-cis-N¹ (または N²) - [(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] - 4-メトキシミノ-1, 2-シクロヘキサンジアミン (368 mg) および (±)-cis-N² (または N¹) - [(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] - 4-メトキシミノ-1, 2-シクロヘキサンジアミン (300 mg) を得た。

2) 上記の反応で得られた (±)-cis-N¹ (または N²) - [(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] - 4-メトキシミノ-1, 2-シクロヘキサンジアミンと 5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボン酸リチウム塩から、実施例 2 と同様の方法で、標題化合物 (メトキシミノ基部分の syn および anti 異性体混合物) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.84-2.00 (3H, m), 2.26-2.56 (3H, m), 2.46 (3H, s), 2.81 (4H, m), 3.57 (1H, q, J=15.4 Hz), 3.70 (1H, q, J=15.4 Hz), 3.84, 3.85 (total 3H, s), 4.11 (1H, m), 4.28 (1H, m), 6.84 (1H, s), 7.17 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.27 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.46 (2H, m), 7.56 (1H, m), 9.42, 9.55 (total 1H, s).

[実施例 170] (1R*, 2S*)-N¹ (または N²) - [(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] - 4-ヒドロキシ-N² (または N¹) - [(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジ

ン-2-イル) カルボニル] -1, 2-シクロヘキサンジアミン (立体異性体 A)

1) 実施例169の1)と同様の方法で、(1R*, 2S*)-N¹, N²-ビス (tert-ブトキシカルボニル) -4-(tert-ブチルジフェニルシリルオキシ) -1, 2-シクロヘキサンジアミン (立体異性体A) のtert-ブトキシカルボニル基を除去したのち、5-クロロインドール-2-カルボン酸と反応させることにより、(1R*, 2S*)-4-(tert-ブチルジフェニルシリルオキシ) -N¹ (またはN²) -[(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] -1, 2-シクロヘキサンジアミン (立体異性体A) および (1R*, 2S*)-4-(tert-ブチルジフェニルシリルオキシ) -N² (またはN¹) -[(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] -1, 2-シクロヘキサンジアミン (立体異性体A) を得た。

2) 上記の反応で得られた(1R*, 2S*)-4-(tert-ブチルジフェニルシリルオキシ) -N¹ (またはN²) -[(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] -1, 2-シクロヘキサンジアミン (立体異性体A) と5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボン酸 リチウム塩から、実施例2と同様の方法で、(1R*, 2S*)-4-(tert-ブチルジフェニルシリルオキシ) -N¹ (またはN²) -[(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] -N² (またはN¹) -[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル) カルボニル] -1, 2-シクロヘキサンジアミン (立体異性体A) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.06 (9H, s), 1.58 (1H, m), 1.87 (1H, m), 2.21 (1H, m), 2.46 (3H, s), 2.51 (2H, d, J=7.6 Hz), 2.72 (1H, m), 3.56 (1H, s), 3.57 (1H, d, J=15.3 Hz), 3.72 (1H, d, J

=15.3 Hz), 3.76 (1H, m), 3.92 (1H, m), 6.78 (1H, s), 7.17 (1H, dd, J=2.0, 8.8 Hz), 7.40 (7H, m), 7.59 (1H, s), 7.66 (6H, m), 9.30 (1H, s).

3) 上記の反応で得られた化合物から、実施例69の3)と同様の方法で標題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.28 (2H, m), 1.45-1.64 (2H, m), 1.86 (1H, d, J=9.0 Hz), 2.02 (1H, m), 2.33 (3H, s), 2.69 (2H, m), 2.77 (2H, m), 3.54 (1H, d, J=15.6 Hz), 3.62 (1H, d, J=15.6 Hz), 3.99 (2H, m), 4.78 (1H, d, J=4.2 Hz), 7.00 (1H, s), 7.14 (1H, dd, J=2.0, 8.8 Hz), 7.38 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.66 (1H, s), 8.20 (1H, d, J=7.8 Hz), 8.54 (1H, d, J=7.8 Hz), 11.69 (1H, s).

[実施例171] (1R*, 2S*)-N² (またはN¹)-[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]-4-ヒドロキシ-N¹ (またはN²)-[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]-1, 2-シクロヘキサンジアミン (立体異性体B)

1) 実施例169の1)と同様の方法で、(1R*, 2S*)-4-アセトキシ-N¹, N²-ビス(tert-ブトキシカルボニル)-1, 2-シクロヘキサンジアミン (立体異性体B) のtert-ブトキシカルボニル基を除去したのち、5-クロロインドール-2-カルボン酸と反応させた後、シリカゲルクロマトグラフィーで精製し、(1R*, 2S*)-4-アセトキシ-N¹ (またはN²)-[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]-1, 2-シクロ

ヘキサンジアミン（立体異性体B）および（1R*, 2S*）-4-アセトキシ-N²（またはN¹）-[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]-1, 2-シクロヘキサンジアミン（立体異性体B）を得た。

2) 上記の反応で得られた（1R*, 2S*）-4-アセトキシ-N²（またはN¹）-[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]-1, 2-シクロヘキサンジアミン（立体異性体B）と5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボン酸 リチウム塩から、実施例2と同様な方法で、（1R*, 2S*）-4-アセトキシ-N²（またはN¹）-[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]-N¹（またはN²）-[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]-1, 2-シクロヘキサンジアミン（立体異性体B）を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.74 (2H, m), 2.09 (2H, m), 2.11 (3H, s), 2.29 (2H, m), 2.47 (3H, s), 2.73 (1H, m), 2.84 (3H, m), 3.59 (1H, d, J=15.4Hz), 3.72 (1H, d, J=15.4Hz), 3.89 (1H, m), 4.41 (1H, m), 5.24 (1H, s), 6.87 (1H, s), 7.20 (1H, dd, J=8.8, 2.0Hz), 7.26 (1H), 7.30 (1H, d, J=8.8Hz), 7.43 (1H, d, J=6.8Hz), 7.64 (1H, s), 9.13 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 530 (M+H)⁺.

3) 上記の生成物（82mg）をテトラヒドロフラン（2ml）-メタノール（2ml）に溶解し、1規定水酸化リチウム（232ml）を加え、室温で4時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄したのち、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残さを分取用薄層クロマトグラフィー（ジクロロメタン：メタノール=47：3）で精製

し、標題化合物 (53mg) を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.75 (4H, m), 1.92 (3H, m), 2.15 (1H, m), 2.23 (1H, m), 2.46 (3H, s), 2.72 (1H, m), 2.85 (2H, m), 3.58 (1H, d, $J=15.6\text{Hz}$), 3.70 (1H, d, $J=15.6\text{Hz}$), 4.33 (1H, s), 3.93 (1H, m), 4.56 (1H, m), 6.89 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 7.18 (1H, dd, $J=8.8, 2.0\text{Hz}$), 7.27 (1H), 7.31 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.46 (1H, d, $J=7.1\text{Hz}$), 7.58 (1H, s), 9.16 (1H, s).

[実施例172] ($1R^*$, $2S^*$) - N^1 (または N^2) - [(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル] - 4-ヒドロキシ-4-メチル- N^2 (または N^1) - [(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル) - 1, 2-シクロヘキサンジアミン (異性体A1) および ($1R^*$, $2S^*$) - N^2 (または N^1) - [(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル] - 4-ヒドロキシ-4-メチル- N^1 (または N^2) - [(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル) - 1, 2-シクロヘキサンジアミン (異性体A2)

実施例2と同様の方法で、($1R^*$, $2S^*$) - N^1 - [(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル] - 4-ヒドロキシ-4-メチル-1, 2-シクロヘキサンジアミン (異性体A) および ($1R^*$, $2S^*$) - N^2 - [(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル] - 4-ヒドロキシ-4-メチル-1, 2-シクロヘキサンジアミン (異性体A) の混合物に5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボン酸 リチウム塩を反応させて、標題化合物を得た。

異性体A1:

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.24 (3H, s), 1.33-1.8

2 (4H, m), 2.34 (3H, s), 2.67-3.64 (8H, m),
 4.06 (2H, br), 4.67 (1H, br), 7.02 (1H, s),
 7.13 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.38 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$),
 7.66 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$), 8.23 (1H, br), 8.
 59 (1H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 11.73 (1H, br)

MS (FAB) m/z : 502 ($M+H$)⁺.

異性体A2:

¹H-NMR (DMSO- d_6) δ 1.25 (3H, s), 1.33-1.79
 (4H, m), 2.33 (3H, s), 2.65-3.63 (8H, m), 3.
 88-3.94 (1H, m), 4.23 (1H, m), 4.59 (1H, br),
 7.01 (1H, s), 7.13 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 7.3
 8 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.67 (1H, s), 8.29 (1H, br),
 8.43 (1H, d, $J=9.3\text{ Hz}$), 11.67 (1H, br)

MS (FAB) m/z : 502 ($M+H$)⁺.

[実施例173] (1R*, 2S*)-N¹ (またはN²)-[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]-4-ヒドロキシ-4-メチル-N¹ (またはN¹)-[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)-1, 2-シクロヘキサンジアミン (異性体B)]

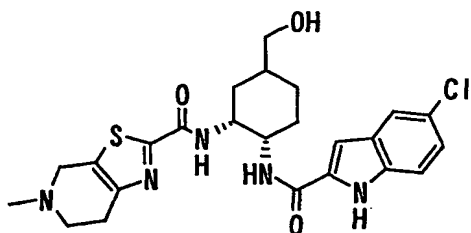
実施例2と同様の方法で、(1R*, 2S*)-N¹ (またはN²)-[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]-4-ヒドロキシ-4-メチル-1, 2-シクロヘキサンジアミン (異性体B) と5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボン酸 リチウム塩から標題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO- d_6) δ : 1.16 (3H, s), 1.24 (1H, br), 1.39-1.42 (1H, m), 1.57-1.79 (3H, m), 1.92-1.94 (1H, m), 2.33 (3H, s), 2.66-2.78

(4H, m), 3.53 (1H, d, $J=15.7$ Hz), 3.60 (1H, d, $J=15.7$ Hz), 4.01 (1H, br), 4.32 (1H, br), 7.04 (1H, s), 7.13 (1H, dd, $J=8.8, 2.0$ Hz), 7.37 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.65 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 8.24 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 8.28 (1H, d, $J=9.0$ Hz), 11.65 (1H, br)

MS (FAB) m/z : 502 ($M+H$)⁺.

[実施例174] (1R*, 2S*)-N¹-[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]-4-ヒドロキシメチル-N²-[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]-1, 2-シクロヘキサンジアミン (立体異性体A)



1) 参考例30と同様な方法で、(1R*, 2S*)-4-(tert-ブチルジフェニルシリルオキシメチル)-1, 2-シクロヘキサンジアミン (立体異性体A) および5-クロロインドール-2-カルボン酸から、(1R*, 2S*)-4-(tert-ブチルジフェニルシリルオキシメチル)-N¹-[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]-1, 2-シクロヘキサンジアミン (立体異性体A) を得た。

2) 上記の反応で得られた化合物と5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボン酸 リチウム塩から、実施例2と同様な方法で、(1R*, 2S*)-4-(tert-ブチルジフェニルシリルオキシメチル)-N¹-[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]

-N²- [(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] -1, 2-シクロヘキサンジアミン 塩酸塩 (立体異性体A) を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.04 (9H, s), 1.23-2.07 (7H, m), 2.35 (3H, s), 2.73-2.89 (4H, m), 3.58-3.59 (2H, m), 3.63 (2H, br. s), 4.20 (1H, m), 4.31 (1H, br. s), 7.16 (1H, s), 7.19 (1H, dd, J=8.8, 1.2Hz), 7.42-7.46 (6H, m), 7.63-7.65 (4H, m), 7.69 (1H, br. s), 7.88 (1H, d, J=6.6Hz), 7.95 (1H, s), 8.71 (1H, d, J=8.5Hz), 11.82 (1H, s)

MS (FAB) m/z: 741 (M+H)⁺.

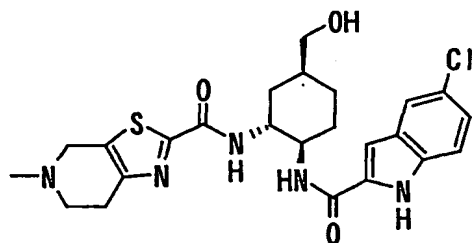
3) 実施例69の3)と同様の方法で、上記の生成物を処理して標題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.21-1.23 (1H, m), 1.49-1.72 (5H, m), 2.00-2.04 (1H, m), 2.34 (3H, s), 2.67-2.69 (2H, m), 2.74-2.75 (2H, m), 3.62 (2H, s), 4.10-4.13 (2H, m), 4.31 (1H, br. s), 4.53 (1H, m), 7.17-7.20 (2H, m), 7.43 (1H, d, J=8.6Hz), 7.73 (1H, d, J=2.0Hz), 7.91 (1H, d, J=6.9Hz), 8.64 (1H, d, J=8.6Hz), 11.83 (1H, s)

MS (FAB) m/z: 502 (M+H)⁺.

[実施例175] (1R*, 2R*, 4S*) -N¹- [(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] -4-ヒドロキシメチル-N²- [(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カ

ルボニル] - 1, 2-シクロヘキサンジアミン

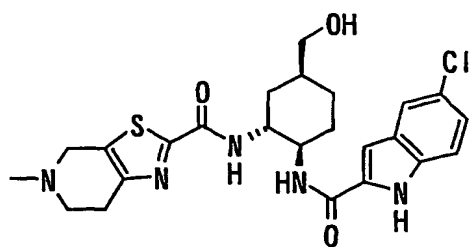


実施例118と同様にして、(1R*, 2R*, 4S*)-N²-(tert-ブトキシカルボニル)-N¹-[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]-4-ヒドロキシメチル-1, 2-シクロヘキサンジアミンを飽和塩酸エタノール溶液で処理したのち、5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボン酸 リチウム塩と縮合させて標題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.42-1.90 (5H, m), 2.07-2.26 (3H, m), 2.46 (3H, s), 2.67-2.95 (4H, m), 3.55-3.80 (4H, m), 3.80-3.95 (1H, m), 4.13-4.25 (1H, m), 6.84 (1H, br. s), 7.17 (1H, dd, J=8.8, 2.0 Hz), 7.23-7.35 (2H, m), 7.43 (1H, d, J=7.2 Hz), 7.58 (1H, br. s), 9.29 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 502 (M+H)⁺.

[実施例176] (1R, 2R, 4S)-N¹-[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]-4-ヒドロキシメチル-N²-(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]-1, 2-シクロヘキサンジアミン

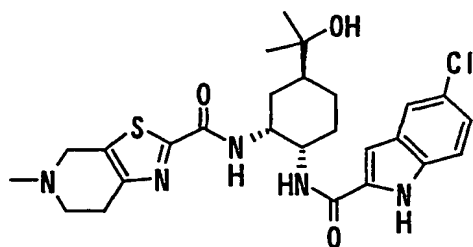


実施例 118 と同様にして、(1R, 2R, 4S) -N²-(tert-ブトキシカルボニル) -N¹-[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]-4-ヒドロキシメチル-1, 2-シクロヘキサンジアミンを飽和塩酸エタノール溶液で処理したのち、5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボン酸 リチウム塩と縮合させて標題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.42-1.90 (5H, m), 2.07-2.26 (3H, m), 2.46 (3H, s), 2.67-2.95 (4H, m), 3.55-3.80 (4H, m), 3.80-3.95 (1H, m), 4.13-4.25 (1H, m), 6.84 (1H, br. s), 7.17 (1H, dd, J=8.8, 2.0 Hz), 7.23-7.35 (2H, m), 7.43 (1H, d, J=7.2 Hz), 7.58 (1H, br. s), 9.29 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 502 (M+H)⁺.

[実施例 177] (1R*, 2S*, 4R*) -N¹-[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]-4-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル) -N²-[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]-1, 2-シクロヘキサンジアミン 塩酸塩

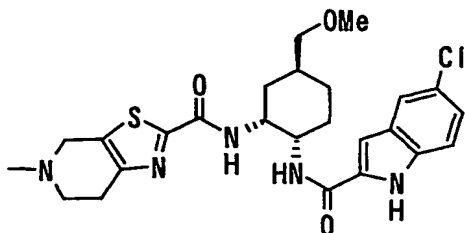


実施例2と同様の方法で、(1R*, 2S*, 4R*)-N¹-[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]-4-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)-1,2-シクロヘキサンジアミン 塩酸塩と5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-カルボン酸 リチウム塩から標題化合物を得た。

¹H-NMR (CD₃OD) δ: 1.17 (3H, s), 1.20 (3H, s), 1.24-2.22 (7H, m), 3.02 (3H, s), 3.18-3.41 (4H, m), 3.52-3.68 (2H, m), 4.08-4.21 (1H, m), 4.50-4.65 (1H, m), 6.92 (1H, br. s), 7.13-7.19 (1H, m), 7.39 (1H, br, J=8.0 Hz), 7.84-7.93 (1H, m), 8.22-8.32 (1H, m).

MS (FAB) m/z: 530 (M+H)⁺.

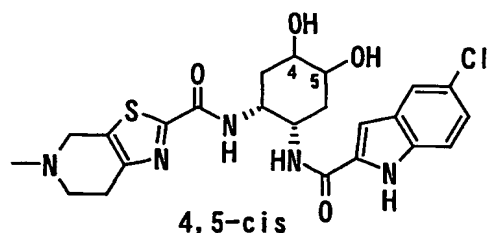
[実施例178] (1R*, 2S*, 4R*)-N¹-[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]-4-メトキシメチル-N²-[(5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]-1,2-シクロヘキサンジアミン



実施例 1-18 と同様にして、(1R*, 2S*, 4R*)-N²-(tert-ブトキシカルボニル)-N¹-[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]-4-メトキシメチル-1, 2-シクロヘキサンジアミンを飽和塩酸エタノール溶液で処理したのち、5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボン酸 リチウム塩と縮合させて標題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.20-1.38 (1H, m), 1.50-1.67 (2H, m), 1.88-2.03 (2H, m), 2.03-2.14 (1H, m), 2.21-2.32 (1H, m), 2.53 (3H, s), 2.75-2.95 (2H, m), 3.20-3.35 (2H, m), 3.37 (3H, s), 3.71 and 3.78 (each 1H, each d, J=11.2Hz), 4.04-4.13 (1H, m), 4.53-4.62 (1H, m), 6.85 (1H, d, J=2.0Hz), 7.19 (1H, dd, J=8.8, 2.0Hz), 7.33 (1H, d, J=8.8Hz), 7.54 (1H, d, J=7.2Hz), 7.63 (1H, d, J=2.0Hz), 8.07 (1H, d, J=5.6Hz), 9.49 (1H, br. s).

[実施例 179] (1R*, 2S*, 4R*, 5S*)-N¹-[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]-4, 5-ジヒドロキシ-N²-(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]-1, 2-シクロヘキサンジアミン 塩酸塩 および (1R*, 2S*, 4S*, 5R*)-N¹-[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]-4, 5-ジヒドロキシ-N²-(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]-1, 2-シクロヘキサンジアミン 塩酸塩の混合物

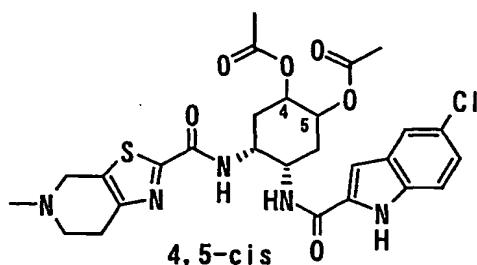


(±) - cis - N¹ - [(5 - クロロインドール - 2 - イル) カルボニル]
 - N² - [(5 - メチル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロチアゾロ [5, 4 -
 c] ピリジン - 2 - イル) カルボニル] - 4 - シクロヘキセン - 1, 2 - ジアミ
 ン (2. 85 g) をテトラヒドロフラン (10 ml)、アセトン (10 ml) お
 よび水 (10 ml) の混合溶媒に溶解し、四酸化オスミウム (31 mg)、N -
 メチルモルホリン - N - オキシド (1. 23 g) を加え、室温で14時間攪拌し
 た。反応液に四酸化オスミウム (16 mg) およびN - メチルモルホリン - N -
 オキシド (613 mg) を加え、40℃で5日間攪拌した。反応液を10%チオ
 硫酸ナトリウム水溶液に注ぎ込み、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で
 洗浄したのち、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残さを
 シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン : メタノール = 49 : 1
 → 17 : 3) にて精製し、粗製のジオール体 (811 mg) を得た。このうち
 一部 (200 mg) を分取用薄層クロマトグラフィー (ジクロロメタン : メタノ
 ール = 93 : 7) にて精製したのち、メタノールに溶かし1規定塩酸エタノール
 溶液を加え、標題化合物 (811 mg) を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 2. 02 - 1. 79 (3H, m), 2. 3
 3 (3H, s), 2. 76 - 2. 64 (4H, m), 3. 57 (4H, m),
 3. 82 (1H, br. s), 3. 96, 4. 13 (1H, m), 4. 32
 (1H, m), 4. 49, 4. 52 (1H, each d, J = 16. 4 Hz),
 4. 66, 4. 67 (1H, each d, J = 17. 4 Hz), 7. 0
 2, 7. 06 (1H, each s), 7. 14 (1H, m), 7. 37, 7.
 39 (1H, each s), 7. 66, 7. 67 (1H, each d, J =

2. 4Hz), 8. 18, 8. 28 (1H, each d, J=8. 5Hz), 8. 33, 8. 41 (1H, each d, J=8. 8Hz), 11. 67, 11. 71 (1H, each s).

【実施例180】 (1R*, 2S*, 4R*, 5S*)-N¹-[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]-4, 5-ジアセトキシ-N²-[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]-1, 2-シクロヘキサンジアミンおよび (1R*, 2S*, 4S*, 5R*)-N¹-[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]-4, 5-ジアセトキシ-N²-[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]-1, 2-シクロヘキサンジアミンの混合物

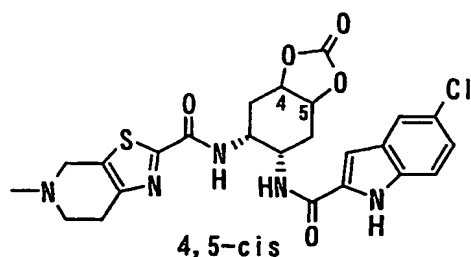


(1R*, 2S*, 4R*, 5S*)-N¹-[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]-4, 5-ジヒドロキシ-N²-[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]-1, 2-シクロヘキサンジアミンおよび (1R*, 2S*, 4S*, 5R*)-N¹-[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]-4, 5-ジヒドロキシ-N²-[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]-1, 2-シクロヘキサンジアミンの混合物 (200mg) をピリジン (8ml) に溶解し、無水酢酸 (745μl) を加え、室温で2日間攪拌した。反応液を濃縮し、残さを分取用薄層クロマトグラフィー (ジクロロメタン:メタノール=97:3) にて精製

し、標題化合物 (132mg) を淡黄色固体としてを得た。これを MeOH (2ml) に溶解し、1規定塩酸エタノール溶液 (1ml) を加え、減圧下濃縮し、塩酸塩とした。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.96 (4H, m), 2.08 (3H, s), 2.09 (3H, s), 2.14 (3H, s), 2.33 (3H, s), 2.70 (4H, m), 4.31 (1H, m), 4.84 (1H, m), 5.26 (1H, s), 7.05 (1H, s), 7.15 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.38 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.68 (1H, s), 8.49 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.54 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 11.71 (1H, s).

[実施例181] (1R*, 2S*, 4R*, 5S*)-4, 5-カルボニルジオキシ-N¹-[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]-N²-[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]-1, 2-シクロヘキサンジアミン 塩酸塩 および (1R*, 2S*, 4S*, 5R*)-4, 5-カルボニルジオキシ-N¹-[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]-N²-[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]-1, 2-シクロヘキサンジアミン 塩酸塩



(1R*, 2S*, 4R*, 5S*)-N¹-[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]-4, 5-ジヒドロキシ-N²-[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]-1, 2-シクロヘキサンジアミン 塩酸塩

ル] - 1, 2-シクロヘキサンジアミンおよび (1 R*, 2 S*, 4 S*, 5 R*) - N¹- [(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] - 4, 5-ジヒドロキシ-N²- [(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] - 1, 2-シクロヘキサンジアミンの混合物 (253 mg)、N, N'-カルボニルジイミダゾール (122 mg) をテトラヒドロフラン (6 ml) に溶解し、室温にて一晩攪拌したのち、N, N'-カルボニルジイミダゾール (122 mg) を追加し 60℃で 10 時間攪拌した。さらに N, N'-カルボニルジイミダゾール (81 mg) を加え一晩攪拌し、反応液を濃縮した。残さに水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄したのち、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残さを分取用薄層クロマトグラフィー (ジクロロメタン: メタノール = 19:1) で精製し、立体異性体を分離した。それぞれをメタノールおよびテトラヒドロフランに溶解し、1 規定塩酸エタノール溶液を加え、標題で示した一方の化合物 (立体異性体 A) (91 mg) および標題で示した他方の化合物 (立体異性体 B) (93 mg) を無色粉末として得た。

立体異性体 A:

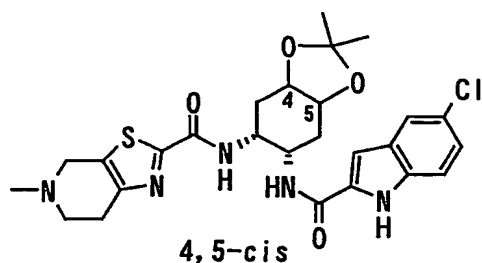
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2.08 (2H, m), 2.34 (2H, m), 2.88 (3H, s), 3.11 (2H, m), 3.68 (1H, m), 3.73 (1H, d, J=16.7 Hz), 4.02 (1H, m), 4.37 (1H, m), 5.02 (1H, s), 5.08 (1H, m), 7.01 (1H, s), 7.15 (1H, dd, J=8.8, 2.0 Hz), 7.38 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.69 (1H, d, J=1.7 Hz), 8.41 (1H, d, J=8.6 Hz), 8.83 (1H, d, J=8.8 Hz), 11.75 (1H, s).

立体異性体 B:

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.85 (1H, m), 2.22 (1H,

m), 2.33 (2H, m), 2.87 (3H, s), 3.10 (2H, m), 3.53 (2H, m), 3.72 (1H, d, $J=17.9$ Hz), 4.23 (1H, m), 4.49 (1H, m), 5.03 (1H, br. s), 5.08 (1H, m), 7.00 (1H, s), 7.15 (1H, dd, $J=8.8, 2.0$ Hz), 7.37 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.69 (1H, s), 8.42 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 8.85 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 11.74 (1H, s).

[実施例182] (1R*, 2S*, 4R*, 5S*)-N¹-[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]-4,5-イソプロピリデンジオキシ-N²-[(5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]-1,2-シクロヘキサンジアミンおよび (1R*, 2S*, 4S*, 5R*)-N¹-[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]-4,5-イソプロピリデンジオキシ-N²-[(5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]-1,2-シクロヘキサンジアミン



実施例2と同様の方法で、(1R*, 2S*, 4R*, 5S*)-N¹-[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]-4,5-イソプロピリデンジオキシ-1,2-シクロヘキサンジアミンと (1R*, 2S*, 4S*, 5R*)-N¹-[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]-4,5-イソプロピリデンジオキシ-1,2-シクロヘキサンジアミンの混合物に5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-カルボン酸

リチウム塩を反応させて、標題化合物を得た。

一方の化合物：

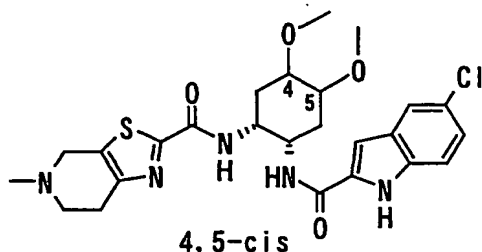
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.39 (3H, s), 1.58 (3H, s), 1.78 (1H, m), 1.90 (1H, m), 2.27 (1H, m), 2.46 (3H, s), 2.84–2.69 (5H, m), 3.58 (1H, d, $J=15.6\text{Hz}$), 3.70 (1H, d, $J=15.6\text{Hz}$), 4.10 (1H, m), 4.29 (1H, m), 4.35 (2H, br. s), 6.81 (1H, s), 7.17 (1H, dd, $J=8.5, 2.0\text{Hz}$), 7.26 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 7.36 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.40 (1H, s), 7.57 (1H, s), 9.70 (1H, s).

他方の化合物：

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.37 (3H, s), 1.56 (3H, s), 1.83 (2H, m), 1.93 (1H, dt, $J=11.3, 3.9\text{Hz}$), 2.45 (2H, m), 2.46 (3H, s), 2.72 (1H, m), 2.82 (3H, m), 3.58 (1H, d, $J=15.4\text{Hz}$), 3.70 (1H, d, $J=15.4\text{Hz}$), 3.98 (1H, m), 4.32 (1H, m), 4.37 (1H, br. s), 4.45 (1H, s), 6.84 (1H, s), 7.18 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.30 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 7.43 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 7.59 (1H, s), 9.33 (1H, s).

[実施例183] ($1R^*$, $2S^*$, $4R^*$, $5S^*$)– N^1 –[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]–4, 5-ジメトキシ– N^2 –[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]–1, 2-シクロヘキサンジアミン 塩酸塩 および ($1R^*$, $2S^*$, $4S^*$, $5R^*$)– N^1 –[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]–4, 5-ジメトキシ– N^2 –[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラ

ヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] -1, 2-シクロヘキサンジアミン 塩酸塩



(1R*, 2S*, 4R*, 5S*) -4, 5-ジメトキシ-1, 2-シクロヘキサンジアミン 塩酸塩と (1R*, 2S*, 4S*, 5R*) -4, 5-ジメトキシ-1, 2-シクロヘキサンジアミン 塩酸塩の混合物 (654mg) をN, N-ジメチルホルムアミド (50ml) に懸濁し、トリエチルアミン (1.10ml) および5-クロロインドール-2-カルボン酸p-ニトロフェニルエステル (920mg) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を減圧下溶媒留去し、残さに飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えジクロロメタンで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒留去し、残さをシリカゲルクロマトグラフィー (メタノール:ジクロロメタン=1:9) で精製し、(1R*, 2S*, 4R*, 5S*) -N¹- [(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] -4, 5-ジメトキシ-1, 2-シクロヘキサンジアミンと (1R*, 2S*, 4S*, 5R*) -N¹- [(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] -4, 5-ジメトキシ-1, 2-シクロヘキサンジアミンの混合物 (330mg) を淡黄色粉末として得た。

実施例2と同様にして、上記の生成物と5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボン酸 リチウム塩から得た生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離し、標題化合物を得た。

一方の化合物:

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.52-1.63 (1H, m), 1.8

5-2. 20 (3H, m), 2. 88 (3H, br. s), 3. 10 (2H, br. s), 3. 25-3. 50 (8H, m), 3. 60-3. 72 (1H, br), 3. 75 (1H, br. s), 3. 95-4. 10 (1H, m), 4. 20-4. 72 (3H, m), 7. 02 (1H, s), 7. 14 (1H, d, J=8. 8Hz), 7. 37 (1H, d, J=8. 8Hz), 7. 68 (1H, s), 8. 30 (1H, d, J=8. 8Hz), 8. 73 (1H, d, J=8. 8Hz), 11. 00-11. 30 (1H, br), 11. 74 (1H, br. s).

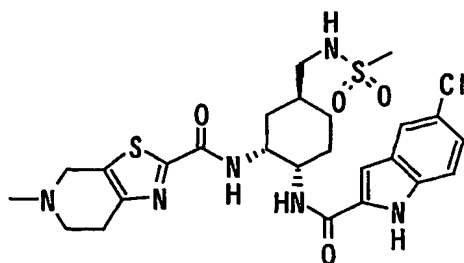
MS (FAB) m/z : 532 (M+H)⁺.

他方の化合物:

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1. 63-1. 77 (1H, m), 1. 82-2. 02 (2H, m), 2. 05-2. 18 (1H, m), 2. 86 (3H, br. s), 2. 95-3. 80 (12H, m), 4. 10-4. 70 (4H, m), 7. 07 (1H, s), 7. 14 (1H, dd, J=8. 8, 2. 0Hz), 7. 37 (1H, d, J=8. 8Hz), 7. 67 (1H, d, J=2. 0Hz), 8. 45 (1H, d, J=8. 1Hz), 8. 57 (1H, d, J=8. 6Hz), 11. 30-11. 65 (1H, br), 11. 70 (1H, br. s).

MS (FAB) m/z : 532 (M+H)⁺.

[実施例184] (1R*, 2S*, 4R*)-N¹-[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]-4-メタンスルホニルアミノメチル-N²-[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]-1, 2-シクロヘキサンジアミン



1) (1R*, 2S*, 4R*)-4-アジドメチル-N²-(tert-ブトキシカルボニル)-N¹-[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]-1,2-シクロヘキサジアミン (437mg) をエタノール (5ml) に溶解し、室温にて4規定塩酸ジオキサン溶液 (5ml) を加え、13時間攪拌した。溶媒を留去し、残さをN, N-ジメチルホルムアミド (10ml) に溶かし、トリエチルアミン (0.7ml)、5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボン酸 リチウム塩 (300mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物 (162mg)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩 (230mg) を加え、13時間攪拌した。溶媒を減圧下濃縮し、水を加え、クロロホルムで抽出し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄したのち、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン: メタノール=97:3) で精製し、(1R*, 2S*, 4R*)-4-アジドメチル-N¹-[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]-N²-[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル)カルボニル]-1,2-シクロヘキサジアミン (330mg) を淡黄色固体として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.15-2.08 (7H, m), 2.33 (3H, s), 2.34-2.95 (6H, m), 3.64 (2H, s), 4.05-4.17 (1H, m), 4.36-4.47 (1H, m), 7.02 (1H, s), 7.15 (1H, dd, J=8.8, 2.0Hz), 7.40

(1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.67 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$), 8.02 (1H, d, $J=7.6\text{ Hz}$), 8.44 (1H, d, $J=7.6\text{ Hz}$), 11.8 (1H, s).

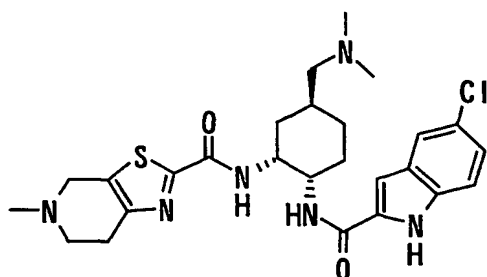
2) 上記の反応で得た化合物 (300mg) をエタノール (8ml) に溶解し、触媒量の10%パラジウム炭素を加え、水素気流下室温にて168時間攪拌した。不溶物をろ過し、溶媒を留去し粗製の (1R*, 2S*, 4R*) -4-アミノメチル-N¹-[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]-N²-[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]-1, 2-シクロヘキサンジアミン (150mg) を得た。

3) 上記の生成物 (150mg) をクロロホルム (6ml) に溶解し、氷冷下トリエチルアミン (0.2ml)、メタンスルホニルクロリド (0.035ml) を加え、13時間攪拌した。溶媒を減圧下濃縮し、水を加え、クロロホルムで抽出し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄したのち、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン:メタノール=24:1) で精製し、標題化合物 (56mg) を淡黄色固体として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.18-1.34 (2H, m), 1.50-1.75 (4H, m), 1.90-2.30 (4H, m), 2.53 (3H, s), 2.78-2.90 (2H, m), 2.90-3.05 (6H, m), 3.20-3.30 (1H, m), 3.68-3.81 (2H, m), 3.98-4.08 (1H, m), 4.54-4.62 (1H, m), 6.10-6.19 (1H, m), 6.86 (1H, s), 7.19 (1H, dd, $J=8.8, 2.0\text{ Hz}$), 7.35 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.52 (1H, d, $J=7.6\text{ Hz}$), 7.62 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$), 8.21 (1H, d, $J=5.6\text{ Hz}$), 9.89 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 579 (M+H)⁺.

[実施例185] (1R*, 2S*, 4R*)-N¹-[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]-4-(N,N-ジメチルアミノメチル)-N²-[(5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]-1,2-シクロヘキサンジアミン トリフルオロ酢酸塩



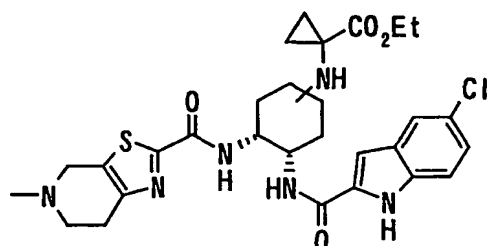
実施例45と同様の方法で、(1R*, 2S*, 4R*)-4-アミノメチル-N¹-[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]-N²-[(5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]-1,2-シクロヘキサンジアミンとホルマリンから標題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.15-2.22 (7H, m), 2.40-2.65 (2H, m), 2.68-2.85 (6H, m), 2.92-3.08 (5H, m), 3.10-3.18 (2H, m), 4.08-4.20 (1H, m), 4.35-4.51 (2H, m), 7.04 (1H, s), 7.14-7.20 (1H, m), 7.41 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.67 (1H, s), 8.25-8.42 (2H, m), 9.11 (1H, br. s), 9.89 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 529 (M+H)⁺.

[実施例186] (1R*, 2S*)-N² (またはN¹)-[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]-4-[1-(エトキシカルボニル)シクロプロ

ロパン-1-イル] アミノ-N¹ (またはN²) - [(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル) カルボニル] -1, 2-シクロヘキサンジアミン (立体異性体A)



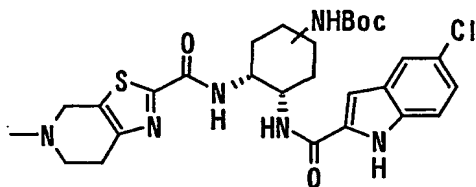
実施例2と同様の方法で、(1R*, 2S*)-N² (またはN¹) - [(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] -4-[1-(エトキシカルボニル) シクロプロパン-1-イル] アミノ-1, 2-シクロヘキサンジアミン (立体異性体A) と5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボン酸 リチウム塩から標題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 0.93 (1H, m), 1.05-1.30 (6H, m), 1.45-2.10 (6H, m), 2.33 (3H, s), 2.65-2.85 (5H, m), 3.30-3.40 (1H, m), 3.54 (1H, d, J=15.9Hz), 3.62 (1H, d, J=15.9Hz), 4.00-4.15 (3H, m), 4.25 (1H, m), 7.06 (1H, s), 7.14 (1H, dd, J=8.8, 2.0Hz), 7.38 (1H, d, J=8.8Hz), 7.65 (1H, d, J=2.0Hz), 8.28 (1H, d, J=9.0Hz), 8.32 (1H, d, J=8.5Hz), 11.67 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 599 (M+H)⁺.

[実施例187] (1R*, 2S*)-4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-N¹-[(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル]-N²-[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジ

ン-2-イル)カルボニル]-1, 2-シクロヘキサンジアミン (異性体B) および (1R*, 2S*)-4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-N²-[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]-N¹-[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]-1, 2-シクロヘキサンジアミン (異性体B)



(1R*, 2S*)-4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-1, 2-ジアジドシクロヘキサン (立体異性体B) (1.79 g) をテトラヒドロフラン (36 ml) に溶解し、10%パラジウム炭素 (0.40 g) を加えて、水素気流下室温にて20時間攪拌した。触媒をろ去したのち、ろ液を減圧下濃縮し、残さをN, N-ジメチルホルムアミド (36 ml) に溶解し、5-クロロインドール-2-カルボン酸 p-ニトロフェノールエステル (2.02 g) を加えて16時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、酢酸エチルと水を加えて不溶物を濾取し、酢酸エチルで洗浄して粗製の (1R*, 2S*)-4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-N¹ (またはN²)-[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]-1, 2-シクロヘキサンジアミン (異性体B1)

(1.49 g) を無色固体として得た。ろ液の有機層を水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン:メタノール=30:1→10:1) で精製し、(1R*, 2S*)-4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-N² (またはN¹)-[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]-1, 2-シクロヘキサンジアミン (異性体B2) (0.37 g) を褐色アモルファス固体として得た。

実施例2と同様の方法で、上記の異性体B1と5-メチル-4, 5, 6, 7-

テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボン酸リチウム塩から
標題化合物の一方を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.25-1.50 (1H, m), 1.37 (9H, s), 1.50-1.65 (1H, m), 1.75-2.20 (4H, m), 2.37 (3H, s), 2.70-3.00 (4H, m), 3.60-3.80 (3H, m), 4.13 (1H, m), 4.43 (1H, m), 6.92 (1H, d, $J=7.1\text{Hz}$), 7.05 (1H, s), 7.17 (1H, dd, $J=8.8, 2.2\text{Hz}$), 7.41 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.69 (1H, s), 8.15 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 8.37 (1H, d, $J=7.1\text{Hz}$), 11.78 (1H, s).

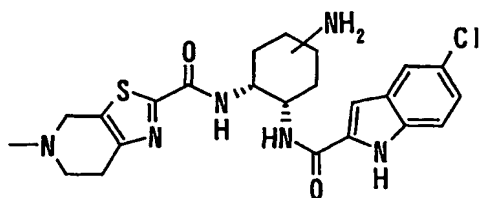
MS (FAB) m/z : 587 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

また、同様の方法で、上記の異性体B2から他方の標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.15-1.30 (1H, m), 1.35 (9H, s), 1.45-1.60 (1H, m), 1.65-1.75 (1H, m), 1.85-1.95 (1H, m), 2.05-2.20 (2H, m), 2.34 (3H, s), 2.65-2.85 (4H, m), 3.55-3.70 (3H, m), 4.09 (1H, m), 4.40 (1H, m), 6.80 (1H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 7.15-7.25 (2H, m), 7.43 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.73 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 8.05 (1H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 8.51 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 11.82 (1H, s).

MS (FAB) m/z : 587 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[実施例188] (1R*, 2S*)-4-アミノ-N¹ (またはN²)-[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]-N² (またはN¹)-[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル)カルボニル]-1, 2-シクロヘキサンジアミン塩酸塩 (立体異性体B)



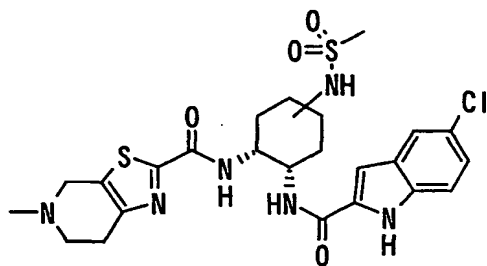
(1R*, 2S*) - 4 - (tert-ブトキシカルボニルアミノ) - N¹ (またはN²) - [(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] - N² (またはN¹) - [(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] - 1, 2-シクロヘキサンジアミン (立体異性体B) (1.11 g) をジクロロメタン (20 ml) に懸濁し、飽和塩酸エタノール (20 ml) を加えて室温にて2時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、残さをゲルろ過 (Sephadex LH-20, メタノール) で精製し、標題化合物 (1.05 g) を黄色アモルファス固体として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.55-1.65 (1H, m), 1.75-1.90 (2H, m), 1.95-2.20 (2H, m), 2.20-2.40 (1H, m), 2.90 (3H, s), 3.10-3.20 (1H, m), 3.20-3.50 (3H, m), 3.65-3.75 (1H, m), 4.10-4.20 (1H, m), 4.35-4.50 (1H, m), 4.55-4.65 (1H, m), 4.65-4.75 (1H, m), 7.07 (1H, s), 7.17 (1H, dd, J=8.8, 2.0 Hz), 7.42 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.69 (1H, s), 8.05-8.30 (3H, br), 8.40-8.50 (2H, m), 11.70-11.90 (2H, m).

MS (FAB) m/z: 487 (M+H)⁺.

[実施例189] (1R*, 2S*) - N¹ (またはN²) - [(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] - 4-メタンスルホニルアミノ-N² (またはN¹) - [(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] - 1, 2-シクロヘキサンジアミン (立

体異性体B)

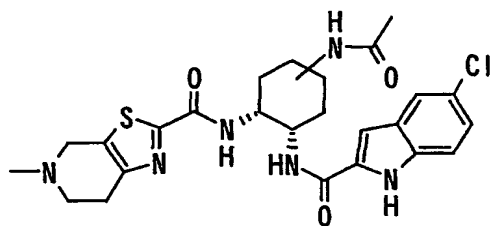


(1R*, 2S*)-4-アミノ-N¹ (またはN²)-[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]-N² (またはN¹)-[(5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]-1,2-シクロヘキサンジアミン 塩酸塩 (立体異性体B) (0.20 g) をジクロロメタン (7 ml) に懸濁させ、トリエチルアミン (0.16 ml) およびメタンスルホニルクロリド (28 μ l) を加えて室温にて20時間攪拌した。反応液をジクロロメタンで希釈したのち、水酸化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン:メタノール=30:1→15:1) で精製し、標題化合物 (67.9 mg) を無色アモルファス固体として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.40-1.55 (1H, m), 1.65-1.85 (2H, m), 1.90-2.05 (2H, m), 2.15-2.25 (1H, m), 2.41 (3H, s), 2.75-2.95 (4H, m), 2.92 (3H, s), 3.55-3.80 (3H, m), 4.10-4.20 (1H, m), 4.45-4.55 (1H, m), 7.08 (1H, s), 7.15-7.20 (2H, m), 7.41 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.69 (1H, s), 8.27 (1H, d, J=7.3 Hz), 8.33 (1H, d, J=8.1 Hz), 11.77 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 565 (M+H)⁺.

[実施例190] (1R*, 2S*)-4-アセチルアミノ-N¹ (またはN²)
 - [(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]-N² (またはN¹)-
 [(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]-1, 2-シクロヘキサンジアミン (立体異性体
 B)



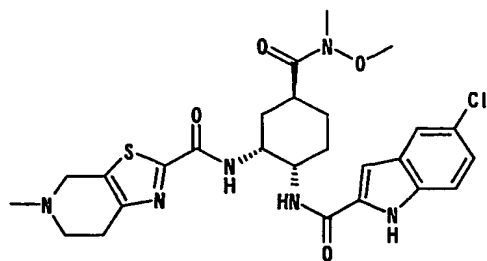
(1R*, 2S*)-4-アミノ-N¹ (またはN²)-[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]-N² (またはN¹)-[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]-1, 2-シクロヘキサンジアミン 塩酸塩 (立体異性体B) (0.20 g) をジクロロメタン (7 ml) に懸濁し、トリエチルアミン (0.16 ml) および無水酢酸 (34 μl) を加えて室温にて20時間攪拌した。反応液にジクロロメタンおよび水酸化ナトリウム水溶液を加えて不溶物を濾取した。濾液の有機層を分離して無水硫酸ナトリウムで乾燥したのち、溶媒を減圧留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン:メタノール=15:1 → 10:1) で精製し、標題化合物 (0.12 g) を無色固体として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.35-1.50 (1H, m), 1.55-1.70 (1H, m), 1.80 (3H, s), 1.80-2.05 (3H, m), 2.05-2.20 (1H, m), 2.47 (3H, s), 2.80-3.00 (4H, m), 3.75-4.00 (3H, m), 4.15-4.30 (1H, m), 4.45-4.55 (1H, m), 7.07 (1H, s), 7.17 (1H, dd, J=8.8, 1.0 Hz), 7.41 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.69 (1H, s), 7.89 (1H, d, J=7.3 Hz)

z), 8.24 (1H, d, J=8.1 Hz), 8.31 (1H, d, J=7.3 Hz), 11.77 (1H, s).

MS (FAB) m/z : 528 (M+H)⁺.

[実施例191] (1S, 2R, 4S) - N¹ - [(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル] - 4 - (N-メトキシ-N-メチルカルバモイル) - N² - [(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル] - 1, 2-シクロヘキサンジアミン 塩酸塩

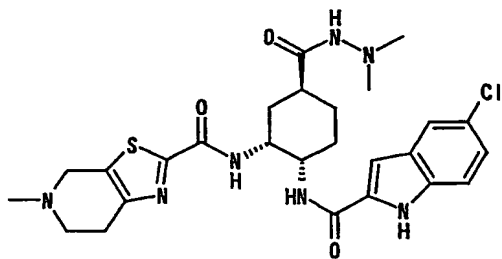


(1S, 2R, 4S) - 4-カルボキシ-N¹ - [(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル] - N² - [(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル] - 1, 2-シクロヘキサンジアミン (250mg) を N, N-ジメチルホルムアミド (5ml) に溶解し、N, O-ジメチルヒドロキシルアミン 塩酸塩 (142mg)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩 (111mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物 (89mg)、N-メチルモルホリン (213ml) を加え、室温で19時間攪拌した。反応液を濃縮後、炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン: メタノール=47:3→23:2) にて精製し、無色アモルファス状固体 (179mg) を得た。これをメタノール-テトラヒドロフランに溶かし、1規定塩酸-エタノール (960ml) を加え、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.57–1.91 (4H, m), 1.96–2.00 (1H, m), 2.10–2.21 (1H, m), 2.92 (3H, s), 2.93–3.03 (2H, m), 3.08 (3H, s), 3.10–3.28 (2H, m), 4.16–4.19 (1H, m), 4.50–4.52 (1H, m), 4.69 (1H, br. s), 7.06 (s, 1H), 7.17 (1H, dd, $J=1.5, 8.8\text{Hz}$), 7.42 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.70 (1H, s), 8.33 (1H, br. s), 8.41 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 11.81 (1H, br. s).

MS (ESI) m/z : 559 ($M+H$) $^+$.

[実施例192] (1*S*, 2*R*, 4*S*)- N^1 -[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]-4-(N^2 , N^2 -ジメチルカルバゾイル)- N^2 -[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-*c*]ピリジン-2-イル)カルボニル]-1, 2-シクロヘキサンジアミン 塩酸塩



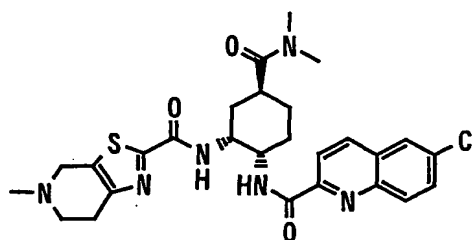
実施例134と同様の方法で、(1*S*, 2*R*, 4*S*)-4-カルボキシ- N^1 -[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]- N^2 -[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-*c*]ピリジン-2-イル)カルボニル]-1, 2-シクロヘキサンジアミンと N , N -ジメチルヒドラジンから標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.49–1.54 (1H, m), 1.76–1.81 (2H, m), 1.89–1.93 (2H, m), 2.07–2.17 (1H, m), 2.33–3.60 (14H, m), 4.15–4.19

(1H, m), 4.40–4.47 (2H, m), 4.70–4.72 (1H, m), 7.04 (1H, s), 7.17 (1H, dd, $J=2.0, 8.5$ Hz), 7.42 (1H, d, $J=8.5$ Hz), 7.70 (1H, s), 8.17–8.22 (1H, m), 8.41–8.43 (1H, m), 11.80 (1H, br. s).

MS (ESI) m/z : 558 ($M+H$)⁺.

[実施例193] (1S, 2R, 4S) – N¹ – [(6-クロロキノリン-2-イル)カルボニル] – 4 – (N, N-ジメチルカルバモイル) – N² – [(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル] – 1, 2-シクロヘキサンジアミン 塩酸塩



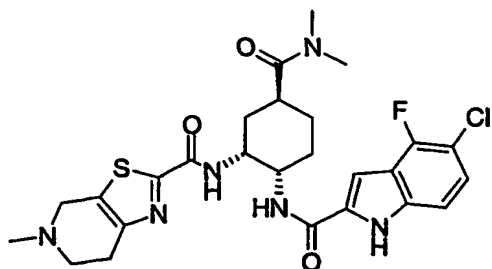
実施例118と同様の方法で (1S, 2R, 4S) – N² – (tert-ブトキシカルボニル) – N¹ – [(6-クロロキノリン-2-イル)カルボニル] – 4 – (N, N-ジメチルカルバモイル) – 1, 2-シクロヘキサンジアミンを飽和塩酸エタノール溶液で処理したのち、5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボン酸 リチウム塩と縮合させて標題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ : 1.45–1.60 (1H, m), 1.75–1.90 (3H, m), 1.90–2.00 (1H, m), 2.00–2.20 (1H, m), 2.80 (3H, s), 2.90 (3H, s), 2.99 (3H, s), 3.10–3.30 (5H, m), 3.56 (1H, br), 4.10–4.20 (1H, m), 4.40–4.70 (2H, m), 7.88

(2H, s), 8.15 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 8.22 (1H, s), 8.52 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 8.72 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 8.89 (1H, d, $J=8.3$ Hz).

MS (FAB) m/z : 555 ($M+H$)⁺.

【実施例194】 (1S, 2R, 4S) -N¹- [(5-クロロ-4-フルオロインドール-2-イル) カルボニル] -4-(N, N-ジメチルカルバモイル) -N²- [(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] -1, 2-シクロヘキサンジアミン 塩酸塩

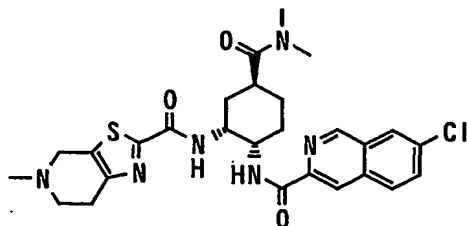


- 1) 参考例159と同様の方法で (1S, 2R, 4S) -N²- (tert-ブトキシカルボニル) -4-(N, N-ジメチルカルバモイル) -1, 2-シクロヘキサンジアミンおよび5-クロロ-4-フルオロインドール-2-カルボン酸から (1S, 2R, 4S) -N²- (tert-ブトキシカルボニル) -N¹- [(6-クロロ-4-フルオロインドール-2-イル) カルボニル] -4-(N, N-ジメチルカルバモイル) -1, 2-シクロヘキサンジアミンを得た。
- 2) 実施例118と同様の方法で (1S, 2R, 4S) -N²- (tert-ブトキシカルボニル) -N¹- [(6-クロロ-4-フルオロインドール-2-イル) カルボニル] -4-(N, N-ジメチルカルバモイル) -1, 2-シクロヘキサンジアミンを4規定塩酸ジオキサン溶液で処理したのち、5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボン酸リチウム塩と縮合させて標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.24–1.98 (6H, m), 2.33–3.33 (6H, m), 2.81 (3H, s), 2.90 (3H, s), 2.99 (3H, s), 4.12 (1H, br. s), 4.30–4.70 (1H, m), 4.60 (1H, br. s), 7.21 (1H, s), 7.27 (2H, br. s), 8.37 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 8.43 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 12.11 (1H, s).

MS (FAB) m/z : 561 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[実施例195] (1S, 2R, 4S)– N^1 –[(7-クロロイソキノリン-3-イル)カルボニル]–4–(N, N-ジメチルカルバモイル)– N^2 –[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]–1, 2-シクロヘキサンジアミン 塩酸塩



実施例118と同様の方法で(1S, 2R, 4S)– N^2 –(tert-ブトキシカルボニル)– N^1 –[(7-クロロイソキノリン-3-イル)カルボニル]–4–(N, N-ジメチルカルバモイル)–1, 2-シクロヘキサンジアミンを飽和塩酸エタノール溶液で処理したのち、5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボン酸 リチウム塩と縮合させて標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.45–1.65 (1H, m), 1.70–1.85 (3H, m), 1.95–2.10 (1H, m), 2.10–2.20 (1H, m), 2.80 (3H, s), 2.92 (3H, s), 2.96 (3H, s), 2.95–3.10 (1H, m), 3.10–3.40 (3H,

m), 3.70-3.80 (1H, m), 4.20-4.30 (1H, m), 4.40-4.60 (2H, m), 4.65-4.80 (1H, m), 7.89 (1H, m), 8.26 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.38 (1H, s), 8.60 (1H, s), 8.85-9.00 (2H, m), 9.33 (1H, m).

MS (FAB) m/z : 555 ($M+H$)⁺.

〔試験例1〕FXa阻害作用 (IC_{50} 値)の測定

96穴マイクロプレートに検体溶液10 μ l、100mMトリス・200mM塩化ナトリウム・0.2%BSA (pH7.4)緩衝液40 μ l、0.05U/mlヒトFXa (コスモバイオ-ERL HFXa-1011、測定用緩衝液で溶解および希釈) 10 μ lを分注し、750 μ M S2222 (Chromogenix社) 40mlを加え、室温で405nmにおける吸光度の増加 (mOD/min)を測定した。以下の式により、各検体の阻害%を求め、対数確率紙の横軸に検体最終濃度、縦軸に阻害%をプロットし、50%阻害濃度 (IC_{50})を求めた。

$$\text{阻害率 (\%)} = (1 - \text{サンプルのOD} \div \text{コントロールのOD}) \times 100$$

(結果) 下表に、本発明の化合物が強力なFXa阻害作用を有することを示す。

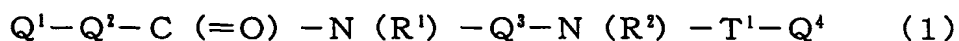
| 化合物 | F X a 阻害作用 (I C ₅₀ 値) |
|-----------|----------------------------------|
| 実施例 3 | 8 6 nM |
| 実施例 8 | 1 6 nM |
| 実施例 1 0 | 8 3 nM |
| 実施例 1 5 | 9 2 nM |
| 実施例 4 1 | 3 6 nM |
| 実施例 6 8 | 4 . 1 nM |
| 実施例 7 0 | 2 . 7 nM |
| 実施例 1 2 4 | 4 . 2 nM |
| 実施例 1 4 3 | 3 . 5 nM |
| 実施例 1 4 4 | 2 . 5 nM |
| 実施例 1 6 7 | 1 . 4 nM |
| 実施例 1 7 6 | 3 . 3 nM |

産業上の利用可能性

本発明のエチレンジアミン誘導体は、強力な活性化血液凝固第X因子の阻害作用を示し、血栓性疾患の予防・治療薬として有用である。

請求の範囲

1. 一般式 (1)



[式中、 R^1 および R^2 は各々独立して、水素原子、水酸基、アルキル基またはアルコキシ基を示し；

Q^1 は、

置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の5～6員の環状炭化水素基、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の5～6員の複素環式基、

置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合炭化水素基、

または置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合複素環式基を示し；

Q^2 は、

単結合、

直鎖状もしくは分枝状の炭素数1～6のアルキレン基、

直鎖状もしくは分枝状の炭素数2～6のアルケニレン基、

直鎖状もしくは分枝状の炭素数2～6のアルキニレン基、

基- $N(R^3)$ -

(基中、 R^3 は水素原子またはアルキル基を意味する。)、

基- $N(R^4)-(CH_2)_m$ -

(基中、 R^4 は水素原子またはアルキル基を意味し、 m は1～6の整数を意味する。)、

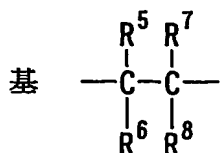
置換基を有することもある2価の飽和もしくは不飽和の5～6員の環状炭化水素基、

置換基を有することもある2価の飽和もしくは不飽和の5～6員の複素環式基、

置換基を有することもある2価の飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合炭化水素基、または

置換基を有することもある2価の飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合複素環式基を示し；

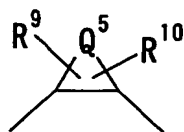
Q³は、



(基中、R⁵、R⁶、R⁷およびR⁸は、各々独立に水素原子、水酸基、ハロゲン原子、ハロゲノアルキル基、シアノ基、シアノアルキル基、アシル基、アシルアルキル基、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、ヒドロキシアルキル基、カルボキシ基、カルボキシアルキル基、アルコキシカルボニル基、アルコキシカルボニルアルキル基、カルバモイル基、N-アルキルカルバモイル基、N, N-ジアルキルカルバモイル基、カルバモイルアルキル基、N-アルキルカルバモイルアルキル基、N, N-ジアルキルカルバモイルアルキル基、アリール基、アラルキル基、ヘテロアリール基またはヘテロアリールアルキル基を示す。)

または

下記の基



(基中、Q⁵は、炭素数1～8のアルキレン基または炭素数2～8のアルケニレン基を示し；

R⁹およびR¹⁰は、Q⁵を含む環上の炭素原子上に置換し、各々独立して水素原

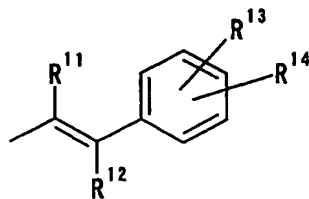
子、水酸基、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ハロゲン原子、ハロゲンアルキル基、シアノ基、シアノアルキル基、アミノ基、アミノアルキル基、N-アルキルアミノアルキル基、N, N-ジアルキルアミノアルキル基、アシル基、アシルアルキル基、置換基を有してもよいアシルアミノ基、アルコキシイミノ基、ヒドロキシイミノ基、アシルアミノアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、ヒドロキシアルキル基、カルボキシル基、カルボキシアルキル基、アルコキシカルボニル基、アルコキシカルボニルアルキル基、アルコキシカルボニルアルキルアミノ基、カルボキシアルキルアミノ基、アルコキシカルボニルアミノ基、アルコキシカルボニルアミノアルキル基、カルバモイル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN-アルキルカルバモイル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN, N-ジアルキルカルバモイル基、N-アルケニルカルバモイル基、N-アルケニルカルバモイルアルキル基、N-アルケニル-N-アルキルカルバモイル基、N-アルケニル-N-アルキルカルバモイルアルキル基、N-アルコキシカルバモイル基、N-アルキル-N-アルコキシカルバモイル基、N-アルコキシカルバモイルアルキル基、N-アルキル-N-アルコキシカルバモイルアルキル基、1~3個のアルキル基で置換されていてもよいカルバゾイル基、アルキルスルホニル基、アルキルスルホニルアルキル基、置換基を有してもよい3~6員の含窒素複素環カルボニル基、カルバモイルアルキル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN-アルキルカルバモイルアルキル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN, N-ジアルキルカルバモイルアルキル基、カルバモイルオキシアルキル基、N-アルキルカルバモイルオキシアルキル基、N, N-ジアルキルカルバモイルオキシアルキル基、置換基を有してもよい3~6員の含窒素複素環カルボニルオキシアルキル基、置換基を有してもよい3~6員の含窒素複素環カルボニルアルキル基、アリール基、アラルキル基、ヘテロアリール基、ヘテロアリールアルキル基、アルキルスルホニルアミノ基、アリールスルホニルアミノ基、アルキルスルホニルアミノアルキル基、アリールスルホニ

ルアミノアルキル基、アルキルスルホニルアミノカルボニル基、アリールスルホニルアミノカルボニル基、アルキルスルホニルアミノカルボニルアルキル基、アリールスルホニルアミノカルボニルアルキル基、オキシ基、カルバモイルオキシ基、アラキルオキシ基、カルボキシアルキルオキシ基、アシルオキシ基またはアシルオキシアルキル基を示すか、あるいは、 R^9 および R^{10} は一緒になって炭素数1～5のアルキレン基、炭素数2～5のアルケニレン基、炭素数1～5のアルキレンジオキシ基またはカルボニルジオキシ基を示す。)を示し;

Q^4 は、置換基を有することもあるアリール基、置換基を有することもあるアリールアルケニル基、置換基を有することもあるヘテロアリール基、置換基を有することもあるヘテロアリールアルケニル基、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合炭化水素基、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合複素環式基を示し;

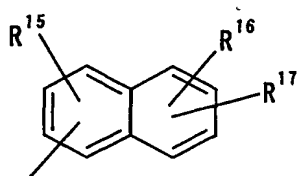
T^1 は、カルボニル基またはスルホニル基を示す。]で表される化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN-オキシド。

2. 式(1)中、基 Q^4 が以下のいずれかの基を示すものである請求項1に記載の化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN-オキシド。

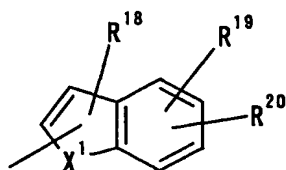


[基中、 R^{11} および R^{12} は、各々独立に水素原子、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、カルボキシル基、カルボキシアルキル基、アシル基、アルコキシカルボニル基、アルコキシカルボニルアルキル基、またはシアノ基、水酸基、ハロゲン原子、アルキル基もしくはアルコキシ基で置換されてもよいフェニル基を示し;

R¹³およびR¹⁴は、各々独立に水素原子、水酸基、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ハロゲノアルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、カルボキシル基、カルボキシアルキル基、カルバモイル基、アルコキシカルボニル基、アミノ基またはアルコキシカルボニルアルキル基を示す。〕、

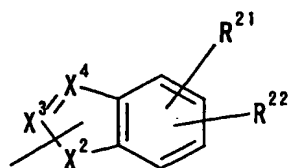


[基中、R¹⁵、R¹⁶およびR¹⁷は、各々独立に水素原子、水酸基、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ハロゲノアルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、カルボキシル基、カルボキシアルキル基、アシル基、カルバモイル基、アルコキシカルボニル基、アミノ基またはアルコキシカルボニルアルキル基を示す。〕、



[基中、X¹は、CH₂、CH、NH、NOH、N、OまたはSを示し；

R¹⁸、R¹⁹およびR²⁰は、各々独立に水素原子、水酸基、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ハロゲノアルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、カルボキシル基、カルボキシアルキル基、アシル基、カルバモイル基、アルコキシカルボニル基、アミノ基またはアルコキシカルボニルアルキル基を示す。〕、

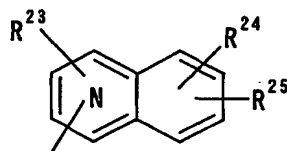


[基中、X²は、NH、N、OまたはSを示し；

X³はN、CまたはCHを示し；

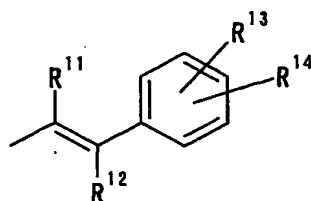
X⁴はN、CまたはCHを示し；

R²¹およびR²²は、各々独立に水素原子、水酸基、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ハロゲノアルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、カルボキシ基、カルボキシアルキル基、アシル基、カルバモイル基、アルコキシカルボニル基、アミノ基またはアルコキシカルボニルアルキル基を示す。]、または

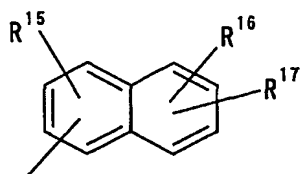


[基中、NはR²³が置換する環の炭素原子のいずれか1つが窒素原子に置換されていることを示し、R²³、R²⁴およびR²⁵は、各々独立に水素原子、水酸基、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ハロゲノアルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、カルボキシ基、カルボキシアルキル基、アシル基、カルバモイル基、アルコキシカルボニル基、アミノ基またはアルコキシカルボニルアルキル基を示す。]。

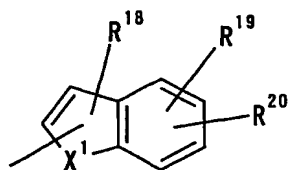
3. 式(1)中、基Q⁴が、



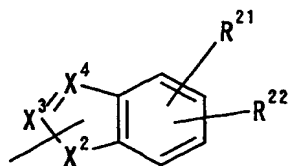
[基中、 R^{11} 、 R^{12} および R^{13} は、いずれも水素原子であり、 R^{14} はハロゲン原子またはエチニル基を示す。]、



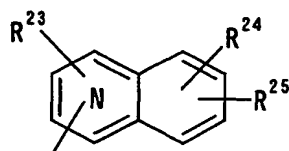
[基中、 R^{15} および R^{16} はいずれも水素原子であり、 R^{17} はハロゲン原子またはエチニル基を示す。]



[基中、 X^1 は、NH、NOH、N、OまたはSを示し、 R^{18} は水素原子であり、 R^{19} は水素原子またはハロゲン原子であり、 R^{20} はハロゲン原子、アルキル基またはエチニル基を示す。]、



〔基中、 X^2 は、NH、OまたはSを示し、 X^3 はN、CまたはCHを示し、 X^4 はN、CまたはCHを示し、 R^{21} は水素原子であり、 R^{22} はハロゲン原子またはエチニル基を示す。〕、または



〔基中、Nは R^{23} が置換する環の炭素原子のいずれか1つが窒素原子に置換されていることを示し、 R^{23} および R^{24} は、いずれも水素原子であり、 R^{25} は、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基またはハロゲノアルキル基を示す。〕である請求項1または2に記載の化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN-オキシド。

4. 式(1)中、基 Q^1 が、

置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合炭化水素基または置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合複素環式基であり；

基 Q^1 が単結合である請求項1～3のいずれか1項に記載の化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN-オキシド。

5. 式(1)中、基 Q^1 が、

置換基を有することもあるチエノピリジル基、

置換基を有することもあるテトラヒドロチエノピリジル基、

置換基を有することもあるチアゾロピリジル基、

置換基を有することもあるテトラヒドロチアゾロピリジル基、

置換基を有することもあるチアゾロピリダジニル基、

置換基を有することもあるテトラヒドロチアゾロピリダジニル基、

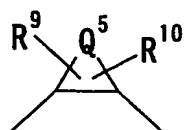
置換基を有することもあるピラノチアゾリル基、
置換基を有することもあるジヒドロピラノチアゾリル基、
置換基を有することもあるフロピリジル基、
置換基を有することもあるテトラヒドロフロピリジル基、
置換基を有することもあるオキサゾロピリジル基、
置換基を有することもあるテトラヒドロオキサゾロピリジル基、
置換基を有することもあるピロロピリジル基、
置換基を有することもあるジヒドロピロロピリジル基、
置換基を有することもあるテトラヒドロピロロピリジル基、
置換基を有することもあるピロロピリミジニル基、
置換基を有することもあるジヒドロピロロピリミジニル基、
置換基を有することもあるオキサゾロピリダジニル基、
置換基を有することもあるテトラヒドロオキサゾロピリダジニル基、
置換基を有することもあるピロロチアゾリル基、
置換基を有することもあるジヒドロピロロチアゾリル基、
置換基を有することもあるピロロオキサゾリル基、
置換基を有することもあるジヒドロピロロオキサゾリル基、
置換基を有することもあるベンゾチアゾリル基、
置換基を有することもあるテトラヒドロベンゾチアゾリル基、
置換基を有することもある4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-5, 6-テトラメチレンチアゾロピリダジニル基、
または置換基を有することもある5, 6-トリメチレン-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロピリダジニル基であり；
基Q'が単結合である請求項1～4のいずれか1項に記載の化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN-オキシド。

6. 式(1)中、基Q'が、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の

5～6員の環状炭化水素基または置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の5～6員の複素環式基であり；

基 Q^3 が、置換基を有することもある2価の飽和もしくは不飽和の5～6員の環状炭化水素基または置換基を有することもある2価の飽和もしくは不飽和の5～6員の複素環式基である請求項1～3のいずれか1項に記載の化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN-オキシド。

7. 式(1)中、基 Q^3 が



[上記基中、 Q^5 、 R^9 および R^{10} は前記と同じものを示す。]である請求項1～6のいずれか1項に記載の化合物、その塩、それらの溶媒和物またはN-オキシド。

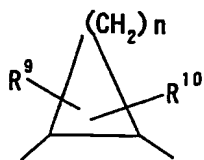
8. 式(1)中、基 T^1 がカルボニル基である請求項1～7のいずれか1項に記載の化合物、その塩、それらの溶媒和物またはN-オキシド。

9. 式(1)中、基 Q^4 が、

4-クロロスチリル基、4-フルオロスチリル基、4-ブロモスチリル基、4-エチルスチリル基、6-クロロ-2-ナフチル基、6-フルオロ-2-ナフチル基、6-ブロモ-2-ナフチル基、6-エチル-2-ナフチル基、7-クロロ-2-ナフチル基、7-フルオロ-2-ナフチル基、7-ブロモ-2-ナフチル基、7-エチル-2-ナフチル基、5-クロロインドール-2-イル基、5-フルオロインドール-2-イル基、5-ブロモインドール-2-イル基、5-エチルインドール-2-イル基、5-メチルインドール-2-イル基、5-クロロ-4-フルオロインドール-2-イル基、6-クロロインドール-2-イル基、6-フルオロインドール-2-イル基、6-ブロモインドール-2-イル基、6-エチルインドール-2-イル基、6-メチルインドール-2-イル基

基、5-クロロベンゾチオフェン-2-イル基、5-フルオロベンゾチオフェン-2-イル基、5-ブロモベンゾチオフェン-2-イル基、5-エチニルベンゾチオフェン-2-イル基、5-メチルベンゾチオフェン-2-イル基、5-クロロ-4-フルオロベンゾチオフェン-2-イル基、6-クロロベンゾチオフェン-2-イル基、6-フルオロベンゾチオフェン-2-イル基、6-ブロモベンゾチオフェン-2-イル基、6-エチニルベンゾチオフェン-2-イル基、6-メチルベンゾチオフェン-2-イル基、5-クロロベンゾフラン-2-イル基、5-フルオロベンゾフラン-2-イル基、5-ブロモベンゾフラン-2-イル基、5-エチニルベンゾフラン-2-イル基、5-メチルベンゾフラン-2-イル基、5-クロロ-4-フルオロベンゾフラン-2-イル基、6-クロロベンゾフラン-2-イル基、6-フルオロベンゾフラン-2-イル基、6-ブロモベンゾフラン-2-イル基、6-エチニルベンゾフラン-2-イル基、6-メチルベンゾフラン-2-イル基、6-クロロキノリン-2-イル基、6-フルオロキノリン-2-イル基、6-ブロモキノリン-2-イル基、6-エチニルキノリン-2-イル基、7-クロロキノリン-3-イル基、7-フルオロキノリン-3-イル基、7-ブロモキノリン-3-イル基、7-エチニルキノリン-3-イル基、7-クロロイソキノリン-3-イル基、7-フルオロイソキノリン-3-イル基、7-ブロモイソキノリン-3-イル基、7-エチニルイソキノリン-3-イル基である請求項1～8のいずれか1項に記載の化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN-オキシド。

10. 式(1)中、基 Q^3 が



[上記基中、 n は1～8を示し、 R^9 は水素原子であり、 R^{10} は、水素原子、水酸基、アルキル基、ハロゲン原子、ヒドロキシイミノ基、 N -アルキルアミノアルキル基、 N 、 N -ジアルキルアミノアルキル基、アシル基、置換基を有してもよいアシルアミノ基、アシルアミノアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、ヒドロキシアルキル基、カルボキシ基、アルコキシカルボニル基、アルコキシカルボニルアルキル基、アルコキシカルボニルアミノ基、カルバモイル基、アルキル基上に置換基を有してもよい N -アルキルカルバモイル基、アルキル基上に置換基を有してもよい N 、 N -ジアルキルカルバモイル基、 N -アルケニルカルバモイル基、 N -アルケニルカルバモイルアルキル基、 N -アルケニル- N -アルキルカルバモイル基、 N -アルケニル- N -アルキルカルバモイルアルキル基、 N -アルコキシカルバモイル基、 N -アルキル- N -アルコキシカルバモイル基、 N -アルキル- N -アルコキシカルバモイルアルキル基、1～3個のアルキル基で置換されていてもよいカルバゾイル基、アルキルスルホニル基、アルキルスルホニルアルキル基、置換基を有してもよい3～6員の含窒素複素環カルボニル基、置換基を有してもよい3～6員の含窒素複素環カルボニルオキシアルキル基、カルバモイルアルキル基、 N 、 N -ジアルキルカルバモイルオキシアルキル基、アルキル基上に置換基を有してもよい N -アルキルカルバモイルアルキル基、アルキル基上に置換基を有してもよい N 、 N -ジアルキルカルバモイルアルキル基、アルキルスルホニルアミノ基、アルキルスルホニルアミノアルキル基、オキソ基、またはアシルオキシ基を示す。]である請求項1～9のいずれか1項に記載の化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらの N -オキシド。

11. 請求項1～10のいずれか1項に記載の化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらの N -オキシドを有効成分とする医薬。

12. 請求項1～10のいずれか1項に記載の化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらの N -オキシドを有効成分とする活性化血液凝固第X因子阻害

剤。

13. 請求項1～10のいずれか1項に記載の化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN-オキシドを有効成分とする血液凝固抑制剤。

14. 請求項1～10のいずれか1項に記載の化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN-オキシドを有効成分とする血栓または塞栓の予防および／または治療剤。

15. 請求項1～10のいずれか1項に記載の化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN-オキシドを有効成分とする脳梗塞、脳塞栓、心筋梗塞、狭心症、肺梗塞、肺塞栓、パージャール病、深部静脈血栓症、汎発性血管内凝固症候群、人工弁／関節置換後の血栓形成、血行再建後の血栓形成および再閉塞、全身性炎症性反応症候群（SIRS）、多臓器不全（MODS）、体外循環時の血栓形成または採血時の血液凝固の予防剤および／または治療剤。

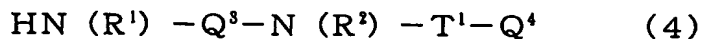
16. 請求項1～10のいずれか1項に記載の化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN-オキシドおよび薬学的に許容される担体を含有する医薬組成物。

17. 請求項1～10のいずれか1項に記載の化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN-オキシドの医薬製造のための使用。

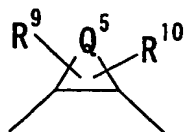
18. 請求項1～10のいずれか1項に記載の化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN-オキシドを投与することを特徴とする血栓または塞栓の処置方法。

19. 請求項1～10のいずれか1項に記載の化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN-オキシドを投与することを特徴とする脳梗塞、脳塞栓、心筋梗塞、狭心症、肺梗塞、肺塞栓、パージャール病、深部静脈血栓症、汎発性血管内凝固症候群、人工弁／関節置換後の血栓形成、血行再建後の血栓形成および再閉塞、全身性炎症性反応症候群（SIRS）、多臓器不全（MODS）、体外循環時の血栓形成または採血時の血液凝固の処置方法。

20. 下記的一般式(4)



[式中、 R^1 、 R^2 および T^1 は、前記と同じものを示し、 Q^4 は、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の炭化水素基、または置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合複素環式基をしめし、 Q^3 は、

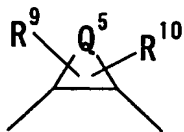


(上記基中、 Q^5 、 R^9 および R^{10} は前記と同じものを示す。)を示す。]で表される化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN-オキシド。

21. 下記的一般式(9)



[式中、 R^1 および R^2 は、前記と同じものを示し、 Q^1 は、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合複素環式基を示し、 Q^2 は、単結合を示し、 Q^3 は、



(上記基中、 Q^5 、 R^9 および R^{10} は前記と同じものを示す。)を示す。]で表される化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN-オキシド。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/02945

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl.⁷ C07D209/12, 209/42, 401/12, 401/14, 409/12, 417/12, 417/14, 471/04, 487/04, 495/04, 498/04, 513/04, 513/14, C07D519/00, A61K31/404, 428, 429, 4365, 437, 4439, 454, 4545, 4725, 5025, 5377, A61P7/02, 9/10

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl.⁷ C07D209/12, 209/42, 401/12, 401/14, 409/12, 417/12, 417/14, 471/04, 487/04, 495/04, 498/04, 513/04, 513/14, C07D519/00, A61K31/404, 428, 429, 4365, 437, 4439, 454, 4545, 4725, 5025, 5377, A61P7/02, 9/10

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAPLUS, REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|-----------|--|-----------------------|
| EX | WO, 01/27090, A1 (Meiji Seika Kaisha, Ltd.), 19 April, 2001 (19.04.01) (Family: none) | 1, 8, 11-17 |
| PX | JP, 2001-11071, A (Mochida Pharmaceutical Co., Ltd.), 16 January, 2001 (16.01.01) (Family: none) | 1-3 11-17 |
| PX | WO, 00/53264, A1 (Du Pont Pharmaceuticals Company), 14 September, 2000 (14.09.00) (Family: none) | 1, 11-17 |
| X | JP, 2000-086659, A (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 28 March, 2000 (28.03.00), RN=262290-29-9, etc. (Family: none) | 1-17 |
| X | WO, 00/6570, A1 (Ortho-McNeil Pharmaceutical, Inc.), 10 February, 2000 (10.02.00), RN=257635-29-3 & AU, 9952218, A & EP, 1102766, A1 & NO, 2001000456, A | 1-17 |
| X | WO, 00/4001, A1 (Laboratoire L. Lafon), 27 January, 2000 (27.01.00), RN=256344-27-1, etc. | 1-17 |

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
 "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
 "E" earlier document but published on or after the international filing date
 "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
 "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
 "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
 "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
 "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
 "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
05 June, 2001 (05.06.01)

Date of mailing of the international search report
19 June, 2001 (19.06.01)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/02945

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|-----------|--|-----------------------|
| | & FR, 2781221, A & AU, 9946293, A & EP, 1098889, A1 | |
| X | WO, 99/45939, A1 (Merck & Co., Inc.), 16 September, 1999 (16.09.99), RN=243962-58-5 & AU, 9928976, A & EP, 1061934, A1 & US, 6117842, A | 1-17 |
| X | WO, 99/20606, A2 (J. URIACH & CIA.S.A.), 29 April, 1999 (29.04.99), RN=223535-51-1, etc. & AU, 9921513, A | 1-17 |
| X | US, 5852045, A (Merck and Co., Inc.), 22 December, 1998 (22.12.98), RN=190190-67-1, etc. (Family: none) | 1-17 |
| X | WO, 96/38426, A1 (The Dupont Merck Pharmaceutical Company), 05 December, 1996 (05.12.96), RN=170726-54-2, etc. & US, 5849736, A & CA, 2174838, A & HU, 74690, A & EP, 970950, A2 & IL, 111721, A & ZA, 9409337, A & CA, 2222147, A & AU, 9660243, A & EP, 832076, A1 & CN, 1202893, A & JP, 11-504651, A & BR, 9609151, A & US, 6114328, A | 1-17 |
| X | WO, 98/46599, A1 (J. URIACH & CIA. S.A.), 22 October, 1998 (22.10.98), RN=214837-58-8, etc. & AU, 9875263, A | 1-17 |
| X | WO, 98/6707, A1 (Du Pont Merck Pharmaceutical Company), 19 February, 1998 (19.02.98), RN=203641-08-1, etc. & ZA, 9706248, A & AU, 9739706, A & EP, 922039, A1 & JP, 200051620, A | 1-17 |
| X | WO, 97/48395, A1 (Du Pont Merck Pharmaceutical Co.), 24 December, 1997 (24.12.97), RN=170723-31-6, etc. & AU, 9736409, A & US, 6185453, A | 1-17 |
| X | US, 5668159, A (Du Pont Merck Pharmaceutical Co.), 16 September, 1997 (16.09.97), RN=19791-76-2, etc. (Family: none) | 1-17 |
| X | WO, 97/14417, A1 (Merck and Co., Ltd.), 24 April, 1997 (24.04.97), RN=190190-67-1, etc. & AU, 9674322, A & EP, 866705, A1 & JP, 11-513686, A | 1-17 |
| X | WO, 96/38426, A1 (Du Pont Merck Pharmaceutical Co.), 05 December, 1996 (05.12.96), RN=170723-15-6, etc. & US, 5849736, A & AU, 9660243, A | 1-17 |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/02945

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|-----------|--|-----------------------|
| | & EP, 832076, A1 & JP, 11-504651, A & BR, 9609151, A | |
| X | WO, 96/37482, A1 (Du Pont Merck Pharmaceutical Co.), 28 November, 1996 (28.11.96), RN=185536-57-6, etc. & CA, 2222050, A & AU, 9658761, A & EP, 832077, A1 & JP, 11-511745, A & US, 5811441, A | 1-17 |
| X | WO, 95/18111, A1 (The Du Pont Merck Pharmaceutical Company), 06 July, 1995 (06.07.95), RN=169604-71-1, etc. & US, 5563158, A & AU, 9514000, A & US, 5691329, A | 1-17 |
| X | WO, 96/26187, A1 (Merck and Co., Ltd.), 29 August, 1996 (29.08.96), RN=182198-21-6, etc. & US, 5719144, A & US, 5665723, A & US, 5719162, A & CA, 2211890, A & AU, 9649256, A & EP, 810994, A1 & JP, 11-501907, A | 1-17 |
| X | WO, 95/18111, A1 (Du Pont de Nemours, E.I., and Co.), 06 July, 1995 (06.07.95), RN=169604-71-1, etc. & US, 5563158, A & AU, 9514000, A | 1-17 |
| X | WO, 95/11228, A1 (Sumitomo Pharmaceuticals Co., Ltd.), 27 April, 1995 (27.04.95), RN=169458-00-8, etc. & CA, 2174516, A & AU, 9478627, A & EP, 725059, A1 & CN, 1138322, A & AT, 198739, A & US, 5707994, A & US, 6048854, A | 1-17 |
| PX | WO, 93/16038, A (Searle, G.D., and Co.), 19 August, 1993 (19.08.93), 152151-43-4, etc. & US, 5264457, A & AU, 9336617, A | 1-17 |
| PX | WO, 00/59913, A1 (Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd.), 12 October, 2000 (12.10.00), RN=299900-09-7 & CN, 1271731, A1 & JP, 2000-351782, A | 1-17 |
| X | WO, 00/35900, A1 (Aurora Biosciences Corporation), 22 June, 2000 (22.06.00), RN=277309-44-1 & US, 6143492, A | 20,21 |
| X | WO, 98/57952, A1 (Sepracor Inc.), 23 December, 1998 (23.12.98), RN=218463-00-4, etc. & AU, 9882586, A | 20,21 |
| X | WO, 98/45262, A1 (Menarini Ricerche S.P.A.), 15 October, 1998 (15.10.98), | 20,21 |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/02945

| C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT | | |
|---|--|-----------------------|
| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
| | RN=214487-97-5 & ZA, 9802952, A & AU, 9875228, A | |
| X | Chemical Abstracts, Vol.129, Abstract No.275469, RN=213460-06-1, etc., J. Org. Chem., (1998), 63(20), pages 6762 to 6763 | 20,21 |
| X | Tetrahedron Letters, (1998), 39(13), pages 1713 to 1716, RN=205495-66-6 | 1,7,8,10 |
| X | J. Am. Chem. Soc., (1997), 119(6), pages 1484 to 1485, RN=187458-11-3, 187458-13-5, | 1,4,7,8,10 |
| X | Tetrahedron Letters, (1996), 37(45), pages 8165 to 8168, RN=183891-95-4, 183891-97-6 | 20,21 |
| X | J. Chromatogr., A, (1996), 724(1+2), pages 79 to 90, RN=176957-04-3, 177185-61-4 | 1,2,4,7,8,10 |
| X | JP, 6-174919, A (Fuji Photo Film Co., Ltd.), 24 June, 1994 (24.06.94), RN=16191-60-6 (Family: none) | 1,4,5,7,8,10 |
| X | J. Med. Chem., (1993), 36(23), pages 3526 to 3532, RN=151227-27-9,151226-77-6 | 20,21 |
| X | J. Med. Chem., (1975), 18(11), pages 1088 to 94, RN=57154-72-0 | 1,4,7,8,10 |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/02945

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 18,19
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 18 and 19 relate to methods for treatment of the human body by therapy.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

Compounds set forth in claim 1 have a common (invariable) structure composed of an amido group and a nitrogen atom bonded thereto through either ethylene or two adjacent carbon atoms of a cyclic group. However, many compounds having such a chemical structure are publicly known as disclosed in the documents cited below, and therefore the chemical structure is not considered to be an important structural element. Thus, this international application does not comply with the requirement of unity of invention. Similarly, the inventions of claims 1, 20 and 21 also do not comply with the requirement of unity of invention.

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☒ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07D209/12, 209/42, 401/12, 401/14, 409/12, 417/12, 417/14, 471/04, 487/04, 495/04, 498/04, 513/04, 513/14, C07D519/00, A61K31/404, 428, 429, 4365, 437, 4439, 454, 4545, 4725, 5025, 5377, A61P7/02, 9/10

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07D209/12, 209/42, 401/12, 401/14, 409/12, 417/12, 417/14, 471/04, 487/04, 495/04, 498/04, 513/04, 513/14, C07D519/00, A61K31/404, 428, 429, 4365, 437, 4439, 454, 4545, 4725, 5025, 5377, A61P7/02, 9/10

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用了電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)
CAPLUS, REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

| 引用文献の カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示 | 関連する 請求の範囲の番号 |
|-----------------|--|------------------|
| EX | WO, 01/27090, A1 (MEIJI SEIKA KAISYA, LTD.), 1 9. 4月. 2001 (19. 04. 01) (ファミリーなし) | 1, 8, 11-17 |
| PX | JP, 2001-11071, A (MOCHIDA PHARMACEUTICAL CO., LTD.), 16. 1月. 2001 (16. 01. 01) (ファミリー なし) | 1-3 11-17 |
| PX | WO, 00/53264, A1 (DU PONT PHARMACEUTICALS COMPAN Y), 14. 9月. 2000 (14. 09. 00) (ファミリーな し) | 1, 11-17 |

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

05. 06. 01

国際調査報告の発送日

19.06.01

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

富永 保



4P

9159

電話番号 03-3581-1101 内線 3490

| C (続き). 関連すると認められる文献 | | |
|----------------------|--|------------------|
| 引用文献の カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示 | 関連する 請求の範囲の番号 |
| X | JP, 2000-086659, A (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.), 28. 3月. 2000 (28. 03. 00), RN=262290-29-9等, (ファミリーなし) | 1-17 |
| X | WO, 00/6570, A1 (ORTHO-McNEIL PHARMACEUTICAL, INC.), 10. 2月. 2000 (10. 02. 00), RN=257635-29-3& AU, 9952218, A&EP, 1102766, A1& NO, 2001000456, A | 1-17 |
| X | WO, 00/4001, A1 (LABORATOIRE L. LAFON), 27. 1月. 2000 (27. 01. 00), RN=256344-27-1等& FR, 2781221, A&AU, 9946293, A& EP, 1098889, A1 | 1-17 |
| X | WO, 99/45939, A1 (MERCK & CO., INC.), 16. 9月. 1999 (16. 09. 99), RN=243962-58-5& AU, 9928976, A&EP, 1061934, A1& US, 6117842, A | 1-17 |
| X | WO, 99/20606, A2 (J. URIACH & CIA S.A.), 29. 4月. 1999 (29. 04. 99), RN=223535-51-1等& AU, 9921513, A | 1-17 |
| X | US, 5852045, A (MERCK AND CO., INC.), 22. 12月. 1998 (22. 12. 98), RN=190190-67-1等 (ファミリーなし) | 1-17 |
| X | WO, 96/38426, A1 (THE DUPONT MERCK PHARMACEUTICAL COMPANY), 5. 12月. 1996 (05. 12. 96), RN=170726-54-2等& US, 5849736, A&CA, 2174838, A& HU, 74690, A&EP, 970950, A2& IL, 111721, A&ZA, 9409337, A& CA, 2222147, A&AU, 9660243, A& EP, 832076, A1&CN, 1202893, A& JP, 11-504651, A&BR, 9609151, A& US, 6114328, A | 1-17 |
| X | WO, 98/46599, A1 (J. URIACH & CIA S.A.), 22. 10月. 1998 (22. 10. 98), RN=214837-58-8等& AU, 9875263, A | 1-17 |

| C (続き) . 関連すると認められる文献 | | |
|-----------------------|--|------------------|
| 引用文献の カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示 | 関連する 請求の範囲の番号 |
| X | WO, 98/6707, A1 (DU PONT MERCK PHARMACEUTICAL COMPANY), 19. 2月. 1998 (19. 02. 98), RN=2036 41-08-1等& ZA, 9706248, A&AU, 9739706, A& EP, 922039, A1&JP, 200051620, A | 1-17 |
| X | WO, 97/48395, A1 (DU PONT MERCK PHARMACEUTICAL CO.), 24. 12月. 1997 (24. 12. 97), RN=170723 -31-6等& AU, 9736409, A&US, 6185453, A | 1-17 |
| X | US, 5668159, A (DU PONT MERCK PHARMACEUTICAL CO.), 16. 9月. 1997 (16. 09. 97), RN=19791-76 -2等 (ファミリーなし) | 1-17 |
| X | WO, 97/14417, A1 (MERCK AND CO., LTD.), 24. 4月. 1997 (24. 04. 97), RN=190190-67-1等& AU, 9674322, A&EP, 866705, A1& JP, 11-513686, A | 1-17 |
| X | WO, 96/38426, A1 (DU PONT MERCK PHARMACEUTICAL CO.), 5. 12月. 1996 (05. 12. 96), RN=170723-1 5-6等& US, 5849736, A&AU, 9660243, A& EP, 832076, A1&JP, 11-504651, A& BR, 9609151, A | 1-17 |
| X | WO, 96/37482, A1 (DU PONT MERCK PHARMACEUTICAL CO.), 28. 11月. 1996 (28. 11. 96), RN=185536 -57-6等& CA, 2222050, A&AU, 9658761, A& EP, 832077, A1&JP, 11-511745, A& US, 5811441, A | 1-17 |
| X | WO, 95/18111, A1 (THE DU PONT MERCK PHARMACEUTICAL COMPANY), 6. 7月. 1995 (06. 07. 95), RN=16 9604-71-1等& US, 5563158, A&AU, 9514000, A&US, 5 691329, A | 1-17 |
| X | WO, 96/26187, A1 (MERCK AND CO., LTD.), 29. 8月. 1996 (29. 08. 96), RN=182198-21-6等& US, 5719144, A&US, 5665723, A& US, 5719162, A&CA, 2211890, A& AU, 9649256, A&EP, 810994, A1& | 1-17 |

| C (続き). 関連すると認められる文献 | | |
|----------------------|--|------------------|
| 引用文献の カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示 | 関連する 請求の範囲の番号 |
| | J P, 11-501907, A | |
| X | WO, 95/18111, A1 (DU PONT DE NEMOURS, E. I., AND CO.), 6. 7月. 1995 (06. 07. 95), RN=169604-71-1等& US, 5563158, A&AU, 9514000, A | 1-17 |
| X | WO, 95/11228, A1 (SUMITOMO PHARMCEUTICALS CO., LTD.), 27. 4月. 1995 (27. 04. 95), RN=169458-00-8等& CA, 2174516, A&AU, 9478627, A& EP, 725059, A1&CN, 1138322, A& AT, 198739, A&US, 5707994, A& US, 6048854, A | 1-17 |
| X | WO, 93/16038, A (SEARLE, G. D., AND CO.), 19. 8月. 1993 (19. 08. 93), 152151-43-4等& US, 5264457, A&AU, 9336617, A | 1-17 |
| PX | WO, 00/59913, A1 (YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.), 12. 10月. 2000 (12. 10. 00), RN=299900-09-7& CN, 1271731, A1&JP, 2000-351782, A | 20, 21 |
| X | WO, 00/35900, A1 (AURORA BIOSCIENCES CORPORATION), 22. 6月. 2000 (22. 06. 00), RN=277309-44-1& US, 6143492, A | 20, 21 |
| X | WO, 98/57952, A1 (SEPRACOR INC.), 23. 12月. 1998 (23. 12. 98), RN=218463-00-4等& AU, 9882586, A | 20, 21 |
| X | WO, 98/45262, A1 (MENARINI RICERCHES S. P. A.), 15. 10月. 1998 (15. 10. 98), RN=214487-97-5& ZA, 9802952, A&AU, 9875228, A | 20, 21 |
| X | Chemical Abstracts, vol. 129, abstract no. 275469, RN=213460-06-1等 & J. Org. Chem., (1998), 63(20), p. 6762-3 | 1, 7, 8, 10 |
| X | Tetrahedron Lett., (1998), 39(13), p. 1713-6, RN=205495-66-6 | 1, 4, 7, 8, 10 |
| X | J. Am. Chem. Soc., (1997), 119(6) p. 1484-5, RN=187458-11-3, 187458-13-5 | 1, 4, 7, 8, 10 |

| C (続き) . 関連すると認められる文献 | | |
|-----------------------|---|----------------------|
| 引用文献の カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示 | 関連する 請求の範囲の番号 |
| X | Tetrahedron Lett., (1996), 37(45), p. 8165-8, RN=183891-95-4, 183891-97-6 | 20, 21 |
| X | J. Chromatogr., A, (1996), 724(1+2), p. 79-90, RN=176957-04-3, 177185-61-4 | 1, 2, 4, 7, 8, 10 |
| X | J P, 6-174919, A (FUJI PHOTO FILM CO. LTD.), 2 4. 6月. 1994 (24. 06. 94), RN=16191-60-6 (ファ ミリーなし) | 1, 4, 5, 7, 8, 10 |
| X | J. Med. Chem., (1993), 36(23), p. 3526-32, RN=151227-27-9, 151226-77-6 | 20, 21 |
| X | J. Med. Chem., (1975), 18(11), p. 1088-94, RN=57154-72-0 | 1, 4, 7, 8, 10 |

第I欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 18, 19 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、
請求の範囲18, 19に記載された発明は、人体の治療による処置方法に該当する。
2. ☐ 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第II欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

請求の範囲1に記載された化合物群は、共通する(不変の)構造として、アミド基とエチレン鎖または環状基の隣接する2つの炭素を介して結合する窒素原子しか有しないが、そのような化学構造を有する化合物は以下に列記された文献に記載されるように、極めて多数のものが公知であり、かかる化学構造が重要な化学構造要素であるとはいえないから、本出願は単一性を有しない。同様に、請求の範囲1、20、21に記載されたそれぞれの発明間にも単一性を有しない。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☒ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。